

DIE HORMONTHERAPIE DER
BENIGNEN WEIBLICHEN GENITALTUMOREN

HANNS MARCHNER

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553801_0001

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule
der Universität München

Komm. Direktor: Professor Dr. R. Kaiser

DIE HORMONTHERAPIE

DER BENIGNEN WEIBLICHEN GENITALTUMOREN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

H a n n s M a r c h n e r

aus München

München 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. KAISER

Mitberichterstatter: -

Dekan: Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 1. 7. 1971



1	I. Einleitung
2	II. Hauptteil
3	III. Zusammenfassung
4	IV. Literaturverzeichnis
5	V. Anhang
6	VI. Danksagung
7	VII. Lebenslauf
8	VIII. Nachwort
9	IX. Impressum
10	X. Vorwort
11	XI. Schlusswort
12	XII. Epilog
13	XIII. Prolog
14	XIV. Intermezzo
15	XV. Epilog
16	XVI. Prolog
17	XVII. Intermezzo
18	XVIII. Epilog
19	XIX. Prolog
20	XX. Intermezzo
21	XXI. Epilog
22	XXII. Prolog
23	XXIII. Intermezzo
24	XXIV. Epilog
25	XXV. Prolog
26	XXVI. Intermezzo
27	XXVII. Epilog
28	XXVIII. Prolog
29	XXIX. Intermezzo
30	XXX. Epilog
31	XXXI. Prolog
32	XXXII. Intermezzo
33	XXXIII. Epilog
34	XXXIV. Prolog
35	XXXV. Intermezzo
36	XXXVI. Epilog
37	XXXVII. Prolog
38	XXXVIII. Intermezzo
39	XXXIX. Epilog
40	XXXX. Prolog
41	XXXXI. Intermezzo
42	XXXXII. Epilog
43	XXXXIII. Prolog
44	XXXXIV. Intermezzo
45	XXXXV. Epilog
46	XXXXVI. Prolog
47	XXXXVII. Intermezzo
48	XXXXVIII. Epilog
49	XXXXIX. Prolog
50	XXXXX. Intermezzo
51	XXXXXI. Epilog
52	XXXXXII. Prolog
53	XXXXXIII. Intermezzo
54	XXXXXIV. Epilog
55	XXXXXV. Prolog
56	XXXXXVI. Intermezzo
57	XXXXXVII. Epilog
58	XXXXXVIII. Prolog
59	XXXXXIX. Intermezzo
60	XXXXXX. Epilog
61	XXXXXXI. Prolog
62	XXXXXXII. Intermezzo
63	XXXXXXIII. Epilog
64	XXXXXXIV. Prolog
65	XXXXXXV. Intermezzo
66	XXXXXXVI. Epilog
67	XXXXXXVII. Prolog
68	XXXXXXVIII. Intermezzo
69	XXXXXXIX. Epilog
70	XXXXXXX. Prolog
71	XXXXXXXI. Intermezzo
72	XXXXXXXII. Epilog
73	XXXXXXXIII. Prolog
74	XXXXXXXIV. Intermezzo
75	XXXXXXXV. Epilog
76	XXXXXXXVI. Prolog
77	XXXXXXXVII. Intermezzo
78	XXXXXXXVIII. Epilog
79	XXXXXXXIX. Prolog
80	XXXXXXXI. Intermezzo
81	XXXXXXXII. Epilog
82	XXXXXXXIII. Prolog
83	XXXXXXXIV. Intermezzo
84	XXXXXXXV. Epilog
85	XXXXXXXVI. Prolog
86	XXXXXXXVII. Intermezzo
87	XXXXXXXVIII. Epilog
88	XXXXXXXIX. Prolog
89	XXXXXXXI. Intermezzo
90	XXXXXXXII. Epilog
91	XXXXXXXIII. Prolog
92	XXXXXXXIV. Intermezzo
93	XXXXXXXV. Epilog
94	XXXXXXXVI. Prolog
95	XXXXXXXVII. Intermezzo
96	XXXXXXXVIII. Epilog
97	XXXXXXXIX. Prolog
98	XXXXXXXI. Intermezzo
99	XXXXXXXII. Epilog
100	XXXXXXXIII. Prolog

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
I. Einleitung	6
II. Hauptteil	8
ENDOMETRIOSE	8
1. Allgemeines zur Pathologie, Symptomatologie, Ätiologie	8
2. Durchführung der hormonalen Behandlung	9
a. Androgene	9
b. Östrogene	13
c. Östrogen-Gestagen-Kombinationen (Langzeittherapie)	17
d. Östrogen-Gestagen-Kombinationen (Zyklische Therapie)	24
e. Gestagene (Zyklische Therapie)	26
f. Gestagene (Langzeittherapie)	27
3. Diskussion der Ergebnisse, Literaturkritik, Indikationen	32
MYOMA UTERI	36
1. Allgemeines zur Pathologie, Symptomatologie, Ätiologie	36
2. Durchführung der hormonalen Behandlung	38
a. Androgene	38
b. Gestagene und Östrogen-Gestagen-Kombinationen	40
3. Diskussion der Ergebnisse, Literaturkritik, Indikationen	45
MASTOPATHIE	50
1. Allgemeines zur Pathologie, Symptomatologie, Ätiologie	50
2. Durchführung der hormonalen Behandlung	54
a. (Östrogene)	54
b. Androgene	55
c. Gestagene und Östrogen-Gestagen-Kombinationen	59
3. Diskussion der Ergebnisse, Literaturkritik, Indikationen	62
III. Zusammenfassung	65
IV. Literaturverzeichnis	68

I. Einleitung

Die klassischen Methoden der Tumorthherapie sind die Chirurgie, die Strahlentherapie und die Chemotherapie.

Seit etwa drei Jahrzehnten spielen auch Hormone im Rahmen der Chemotherapie eine wachsende Rolle. Richtungsweisend für diese Entwicklung waren die gewaltigen Anstrengungen, die von Forschungsgruppen vieler Fachrichtungen mit dem Ziel gemacht wurden, zu einer tiefergreifenden Kenntnis endokriner Zusammenhänge zu gelangen. Die pharmazeutischen Firmen unterstützten diese Bemühungen durch die Herstellung immer neuer hochwirksamer Hormonpräparate. Damit war es den Onkologen möglich geworden, anstelle der ersten tastenden Behandlungsversuche straff organisierte Therapieprogramme an einem breiten Patientenspektrum durchzuführen.

Die Organe des weiblichen Genitale sind weitgehend hormonabhängig. Ihre Funktion ist mit dem endokrin gesteuerten Zyklusgeschehen in dauernder Wechselwirkung eng verknüpft. Der Gedanke lag deshalb nahe, eine hormonal-medikamentöse Beeinflussung der benignen Tumoren dieser Organe zu versuchen. Als wichtigste zählen hierzu die Endometriose, das Myom und die Mastopathie.

Inzwischen hat die Hormonmedikation in der gynäkologischen Tumorbearbeitung ihren festen Platz, auch wenn ihr bei den meisten Geschwülsten nur die Bedeutung einer Palliativtherapie mit wechselhaften Erfolgsaussichten zukommt. Die hormonalen Behandlungsmöglichkeiten sind heute auf diesem Gebiet so weitgehend erschöpft, daß entscheidende "Durchbrüche" in den kommenden Jahren wohl kaum zu erwarten sind (144).

Die Anzahl der theoretischen, tierexperimentellen und klinischen Studien zu diesem komplexen Themenkreis ist fast unübersehbar geworden. Eine kritische Beurteilung des gesamten Schrifttums ist für den Nicht-Spezialisten zeitraubend und schwierig. Schwankende Erfolgsmeldungen, eine Vielfalt angepriesener Hormonpräparate und Dosierungsvorschläge sowie Hypothesen und Widersprüche verwirren den Leser. Der Kliniker am Krankenbett begnügt sich daher oft mit einer Behandlungsweise nach mehr oder weniger empirischen Gesichtspunkten. Jede Hormonmedikation stellt aber einen Eingriff in das

Endokrinium dar und erfordert gerade deshalb eine besonders exakte Indikationsstellung und Dosierung. Eine nicht hinreichend gezielte Verabreichung muß unausweichlich therapeutische Fehlschläge zur Folge haben. Obendrein mögen mangelnde Kenntnis der Materie, Unsicherheit oder übergroße Skepsis gelegentlich dazu beitragen, daß wertvolle Behandlungsmöglichkeiten ungenutzt bleiben.

Die vorliegende Arbeit wendet sich daher in erster Linie an den Praktiker. Es soll versucht werden, aus literarischer Sicht die Hormontherapie der drei häufigsten gutartigen Genitaltumoren der Frau zusammenfassend darzustellen, soweit als möglich zu begründen, und ihre Indikationen und Grenzen aufzuzeigen. Daneben werden anhand der publizierten Erfolgsquoten bewährte Hormonpräparate und erprobenswerte Dosierungsempfehlungen besonders hervorgehoben. Eine Sammlung und tabellarische Ordnung der einschlägigen kasuistischen Mitteilungen macht gleichzeitig sichtbar, was bisher auf diesem speziellen Sektor der Frauenheilkunde geleistet wurde.

Auf einige Schwierigkeiten bei der Bearbeitung des Themas sei an dieser Stelle noch hingewiesen. Eine exakte Auswertung aller in der Literatur veröffentlichter Heilungsergebnisse nach streng statistischen Maßstäben ist nicht möglich, sei es wegen der Inhomogenität des zu vergleichenden Krankengutes, wegen ungenauer und unvollständiger Datenangaben, oder weil viele Berichte im gedanklichen und organisatorischen Aufbau zu große Differenzen aufweisen. Probleme entstehen auch immer wieder durch die äußerst unterschiedliche Auslegung von Begriffen wie objektiv, subjektiv, symptomatisch, Remission, Heilung etc.

Eine allgemein gültige Definition dieser häufig verwendeten Begriffe ist für die Zukunft unbedingt erforderlich. Außerdem wäre es wünschenswert, Therapieprogramme auf internationaler Ebene so einheitlich zu planen und durchzuführen, daß sie in allen wesentlichen Punkten eine vergleichende Analyse erlauben. Besonders angloamerikanische Autoren haben hier schon Pionierarbeit geleistet. Zum Beispiel erfüllt eine zum Thema Kopuskarzinom erschienene wissenschaftliche Arbeit von K e n n e d y (110) diese Forderungen in vorbildlicher Weise.

II. Hauptteil

ENDOMETRIOSE

1. ALLGEMEINES ZUR PATHOLOGIE, SYMPTOMATOLOGIE UND ÄTIOLOGIE

Die Endometriose zählt zu den benignen Tumoren des weiblichen Genitalbereiches. Sie stellt einen ungewöhnlich weit verbreiteten gynäkologischen Befund dar, dessen Häufigkeit nach anglo-amerikanischen Statistiken noch zunimmt (213). Betroffen werden ausschließlich Frauen in der Geschlechtsreife.

Als Endometriose bezeichnet man die Anwesenheit funktionsfähigen Endometriumgewebes außerhalb der normalen anatomischen Grenzen im Uteruscavum. Je nach Lokalisation der ektopischen Herde unterscheidet man die Endometriosis genitalis interna uteri et tubae, die Endometriosis genitalis externa, und die Endometriosis extragenitalis. Letztere hat topographisch zum Genitale keinen Zusammenhang und macht etwa 5% aller Endometriosen aus (143).

Mehrere Möglichkeiten der Pathogenese werden diskutiert. Die Endometriosis interna entsteht durch infiltrierendes Wachstum in die Uterus - bzw. Tubaenmuskulatur. Die übrigen aberranten Herde entstehen, abgesehen von der artifiziellen Implantation in Laparotomienarben, durch mechanisch-kanalikuläre Verschleppung von Gewebepartikeln durch das Tubenrohr in den freien Bauchraum, sowie durch Ausbreitung auf dem Blut- oder Lymphweg. Eine weitere Theorie der "Entstehung an Ort und Stelle" (143) ist umstritten und experimentell nicht nachgewiesen.

Am häufigsten sind die endometrioden Herde im Myometrium, in der Tubaenmuskulatur, in den Ovarien (Schokoladenzysten) und im Douglas'schen Raum anzutreffen.

Das ektopische Gewebe hat im allgemeinen die hormonelle Ansprechbarkeit des Muttergewebes behalten und unterliegt derselben ovariellen Abhängigkeit wie das Endometrium. Das zyklusgerechte durch die Blutfüllung bedingte An- und Anschwellen der Herde, das bei entsprechender Lage auch optisch als bläulich-rote Verfärbung gut zu beobachten ist, erklärt die typischen Spannungsschmerzen und die schwere Blutungssymptomatik dieses Krankheitsbildes. Hierzu

gehören als Kardinalsymptome erworbene Dysmenorrhöen, praemenstruelle Vorblutungen und Hypermenorrhöen, meist in Verbindung mit Kohabitationsbeschwerden und Sterilität. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß in Sammelstatistiken der Prozentsatz an Nullipara und an Patientinnen mit erschwertem Geburtsverlauf in der Anamnese deutlich erhöht ist.

Trotz seines gutartigen Zellbildes hat der Krankheitsprozeß infolge der histolytischen Fähigkeit des Stromagewebes eine krebsähnliche, invasive Wachstumstendenz. Dies führt besonders im Beckenbereich häufig zu ausgedehnten Destruktionen mit erheblicher Beeinträchtigung der Funktion der betroffenen Organe. Atypische Zustandsbilder wie Harn- und Stuhltenesmen, Fistelbildungen, Ileus und peritonitische Erscheinungen können daher vorkommen (35).

2. DURCHFÜHRUNG DER HORMONALEN BEHANDLUNG

a. Androgentherapie

Von allen Formen der hormonalen Behandlung ist die kontrase sexuelle Hormontherapie die älteste Methode. Erste Berichte aus den Jahren 1940/41 stammen von W i l s o n (227), R e i f f e r s c h e i d (171) und G e i s t u. S a l m o n (64).

Auf welche Weise androgene Substanzen bei der Endometriosebehandlung ihre günstige Wirkung entfalten, konnte bis heute nicht ausreichend geklärt werden. G e i s t u. S a l m o n (64) schrieben dem androgenen Hormon eine antigonadotrope Wirkung zu. Ähnlich interpretierten später fast alle Autoren den Androgeneffekt als eine zentrale Hemmung der Ovarialfunktion (82, 86, 122). In der Folge kommt es wegen der gebremsten Follikelhormonproduktion zu einer abgeschwächten zyklischen Proliferation am eutopen und heterotopen Endometriumepithel (104). Mehrfach wurde eine Direktwirkung der Androgene auf das Endometrium diskutiert (122, 160), wobei die endometroiden Herde besonders gut ansprechen sollen (22, 221).

Auch die Möglichkeit einer peripheren Einwirkung durch Neutralisation der ovariellen Follikelhormonwirkung wurde erwogen. A b a r b a n e l (1) beobachtete nach Androgenverabreichung eine Gefäßkonstriktion am Myometrium, woraus ebenfalls eine günstige Beeinflus-

sung des Krankheitsbildes abgeleitet wurde (87, 212).

Einschränkend muß gesagt werden, daß mit Laboratoriumsmethoden der Nachweis einer Hemmung der Gonadotropinfunktion nicht erbracht werden konnte. Nach Versuchen von B e n j a m i n (22) haben Androgene keinen Einfluß auf Ovulation, Menstruation, Basaltemperatur, Pregnandiolausscheidung, Gonadotropininkretion, Vaginalcytologie und Histologie der Ovarien und des Endometrium.

S c o t t u. W h a r t o n (187) behandelten im Tierexperiment Äffinnen nach artifizieller Implantation von Endometriosen 6 - 27 Monate lang zweimal wöchentlich mit 6 mg wässriger Testosteron-Suspension. Histologische Kontrollen ergaben in keinem Falle atrophische oder fibröse Veränderungen am Endometrium.

In einem Punkt unterscheidet sich die Androgentherapie der Endometriose wesentlich von allen übrigen hormonalen Behandlungsmethoden. Mit den üblichen therapeutischen Dosen kommt es nicht zu einer Unterdrückung der Ovulation. Schwangerschaften während der Behandlung sind daher durchaus möglich (74 u.a.). Erst höhere Androgendosen hemmen das Follikelwachstum so stark, daß eine Ovulation ausbleibt (116).

Über die verschiedenen Verabreichungsformen und Dosierungen gibt TABELLE 1 Auskunft.

Die intramuskuläre Applikation von Testosteronpropionat betreffend liegen nur wenige positive Einzelfallberichte vor. Jedoch lassen sich die Erfolgsaussichten der Androgentherapie am Beispiel des vielfach bewährten Methyltestosterons gut verdeutlichen (TABELLE 2). Es werden zwei bis drei Monate lang täglich 5 - 10 mg des Präparates in Tablettenform eingenommen.

TABELLE 1:

Behandlungsvorschriften zur Endometriose-therapie mit Androgenen

BENJAMIN (22)	<u>Methyltestosteron</u>
HOWKINS (88)	
PRESTON u. CAMPBELL (168)	5-10mg / Tag oral über 50-100 Tage
SCHMITZ u. TOWNE (182)	
SIMMONS (191)	
WILFELDER (214)	
GREENBLATT (74)	<u>Testosteron-Implantationstabletten</u>
	2-3 Tabl. á 75mg alle 5-8 Mon.
BLATTHAAR (67)	<u>Testosteronpropionat (= Perandren)</u>
	8x50mg über 4 Wochen verteilt i.m., dann mindestens 2 Mon. Pause
	oder:
	<u>Methyltestosteron (= Perandren)</u>
	40x1 Linguette (á 10mg) über 4 Wochen verteilt oral, dann mindestens 2 Mon. Pause
AX (127)	<u>Testosteronpropionat (= Testoviron)</u>
	50mg jeweils am 18., 22. und 26. Zyklustag i.m.
GREENBLATT (74)	<u>Testosteronpropionat</u>
IRST (84)	75-600mg / Zyklus i.m. über 5-9 Mon.
EIFFERSCHIED (172)	
OLFE (230)	
IRST (85)	Zuerst: <u>Testosteronpropionat in Öl</u>
	150-225 mg i.m. über 2-3 Wochen
	Danach: <u>Methyltestosteron</u>
	10mg / Tag bukkal über 3 u. mehr Jahre
ENNER (221)	<u>Testosteronpropionat</u>
	25 mg/Tag i.m. beginnend 3-4 Tage vor Eintritt der Schmerzen bis zum Menstruationsende. Nach 6 Zyklen Übergang zu:
	<u>Methyltestosteron (= Perandren)</u>
	3-6 Linguetten á 5 mg/Tag
AX (127)	<u>Testosteronönanthat + - propionat (Testoviron-Depot)</u>
FER (212)	
	100mg jeweils am 18., 22. und 26. Zyklustag i.m.
FFERGELD (163)	<u>Testosid-Depot</u>
	300mg/Monat gleich nach Menstruationsbeginn
IRMINAC (26)	<u>Testosteron-Mikrokristall-Suspension (= Perandren M)</u>
	50mg lokal injiziert alle 15 Tage
BLATTHAAR (67)	<u>Fluorhydroxymethyltestosteron (= Ultandren)</u>
	5mg/Tag oral bis zu einer Gesamtdosis von 200mg

TABELLE 2:

Erfolgsquoten der Endometriosebehandlung mit Methyltestosteron

Befund	Zahl der vergleich- baren Fälle	völlige Remission		teilweise Remission	Autoren
		Zahl	(%)	Zahl (%)	
Obj. und subj. Beschwerden	75	29	(38,7)	30 (40,0)	BENJAMIN (22) SCHMITZ (182)
Subj. Beschwerden	12	7	(58,3)		ULFELDER (214)
Dysmenorrhoeen	168	134	(79,1)	18 (10,7)	PRESTON (168)
Dyspareunia	90	72	(80,0)	15 (16,6)	PRESTON (168)
Brustschmerzen	49	49	(100,0)		PRESTON (168)

Symptomatische Besserungen sind in einem hohen Prozentsatz zu erwarten, jedoch bleiben die günstigen Effekte meist auf die Dauer der Behandlung beschränkt. Vereinzelt kasuistische Mitteilungen berichten von dramatischen Remissionen aussichtslos therapieresistenter Fälle (67, 127, 168). Bemerkenswert hoch ist die Schwangerschaftsrate im Anschluß an die Androgentherapie (22, 84, 85, 127, 168, 182, 214).

Je nach Sensibilität der Patientin (74) können im Verlauf der Behandlung mit kontrasexuellen Hormonen unterschiedlich schnell unangenehme Nebenwirkungen auftreten. Akne (85, 116, 168), Heiserkeit (74, 220), Wasserretention und Ödeme (116, 144), Hirsutismus (84, 144, 168, 220), Klitorishypertrophie (84, 220), Libidosteigerung (144, 220), hepatozellulärer Ikterus (105, 116), Hypercalcämie und Blutdruckanstieg (144) sind die häufigsten Symptome. Besonders auf die potentielle Gefahr einer Leberschädigung bei Methyltestosteron-Medikation wurde mehrfach hingewiesen. Jedoch kann eine Libidosteigerung bei den häufig sterilen Frauen gelegentlich durchaus erwünscht sein (74, 168). Überschreitet die monatliche Androgendosis nicht den "Schwellenwert" von maximal 300 - 400 mg/Monat, so ist mit keiner wesentlichen Beeinträchtigung des Befindens der Patientinnen zu rechnen (22, 168, 173). Lästige Virilisierungserscheinungen können jedoch auch bei niedriger, aber langdauernder Dosierung vorkommen (86, 205, 212).

Insgesamt halten sich positive und kritische Beurteilungen im

Schrifttum die Waage. Den Androgenen wird von vielen Autoren nur eine bestenfalls verzögernde oder vorübergehende günstige Wirkung zuerkannt.

In jüngster Zeit sind die Androgene in der Endometriosebehandlung völlig von moderneren hormonalen Therapiemethoden verdrängt worden und gelten als überholt (91, 126 u.a.).

b. Östrogentherapie

(Hyperöstrogene Amenorrhoe nach KARNAKY)

Nach mehrjähriger klinischer Erprobung und manchmal enttäuschenden Erfahrungen war man sich über die Grenzen der Androgentherapie klar geworden. K a r n a k y (106) ging deshalb 1948 dazu über, Endometriosepatientinnen nach einem komplizierten Dosierungsschema durch kontinuierliche Zufuhr von Östrogen zu behandeln.

Seine Vorstellungen über die Wirkungsweise dieser Behandlungsvariante stehen mit denen seiner meisten Nachprüfer in Einklang. Die Dauerverabreichung extrem hoher Östrogendosen führt über eine Hemmung der gonadotropen Hypophysentätigkeit mit Anovulation und Amenorrhoe (42, 80, 89, 106, 182 u.a.) zunächst am Endometrium zu einer glandulär-zystischen Hyperplasie (104, 186) mit intermittierenden Blutungen, denen mit laufenden Dosiserhöhungen begegnet werden muß. Dieser Zustand wird später infolge nachlassender Ansprechbarkeit des Gewebes (104) von einer Erschöpfungsatrophie abgelöst. In günstigen Fällen sollen die endometroiden Herde sozusagen "ausgebrannt" werden und vernarben (89, 106). Einige Autoren vergleichen die Östrogenwirkung wegen der im Verlauf der Behandlung auftretenden schwangerschaftsähnlichen Erscheinungen mit dem heilenden Einfluß der physiologischen Gravidität (20, 80 u.a.).

Dieser Interpretation wurde wegen der andersartigen hormonalen Situation in der Schwangerschaft mehrfach heftig widersprochen (150, 186). G r a y u. B a r n e s (73) konnten ebenso wie H a s k i n s u. W o o l f (80) nach langdauernder Stilbestrol-Medikation histologisch am ektopischen Endometrium niemals atrophische Veränderungen feststellen. Auch in Tierversuchen von S c o t t u. W h a r t o n blieb die Erschöpfungstheorie unbestätigt.

Das ursprünglich von K a r n a k y (106) im Jahre 1948 empfohlene

Dosierungsschema wurde von ihm 1956 etwas modifiziert (107). Im Prinzip sieht seine Behandlungsmethode eine über mehrere Wochen langsam ansteigende orale Verabreichung von Stilbestrol (Diäthylstilbestrol, Cyren B forte) vor. Eine dauernde Dosissteigerung bis zu Tagesdosen von 100 mg und mehr muß dabei in Kauf genommen werden, um Durchbruchblutungen zu unterdrücken. In gleicher oder ähnlicher Weise verfahren C o o k e (42), H u r x t h a l (89), H a s k i n s (80) u.a. (TABELLE 3). K a r n a k y empfahl anfangs nach 6 - 9 monatiger Therapiedauer ein Ausschleichen aus der Behandlung durch kontinuierliche Dosisverminderung, hielt aber später (107) ebenso wie C o o k e diese Maßnahme für nicht mehr erforderlich. H u r x t h a l u. S m i t h (89) erzielten neben Stilbestrol auch mit Dienestrol und Östronsulfat gute Erfolge. Seit 1962 verwendet K a r n a k y (108) das Östrogen-Östradiol-Stilbestrol-Kombinationspräparat Nu-Estro (Gateway Laboratories). Als Ergänzung rät er während der Dauer der Behandlung zu einer regelmäßigen Einnahme von Vitamintabletten (Cevron). Die Anreicherung der Leber mit Vitamin C und den Vitaminen des B-Komplexes soll den Östrogenstoffwechsel erleichtern.

TABELLE 3:

Behandlungsvorschriften zur Endometriosetherapie mit Östrogenen

KARNAKY (106)

Stilbestrol

Behandlungsbeginn am 1. Regelblutungstag

3 x tägl. 1 mg über 5 Tage

3 x tägl. 2 mg über die nächsten 5 Tage

3 x tägl. 3 mg über die nächsten 5 Tage

3 x tägl. 4 mg über die nächsten 5 Tage

3 x tägl. 5 mg über die nächsten 5 Tage

3 x tägl. 7,5 mg über die nächsten 5 Tage

3 x tägl. 10 mg über die nächsten 5 Tage

3 x tägl. 15 mg über die nächsten 5 Tage

3 x tägl. 20 mg über die nächsten 5 Tage

3 x tägl. 25 mg über die nächsten 4-6 Monate

COOKE (42)

Stilbestrol

3 x tägl. 1mg 5 Tage lang, dann alle weiteren 5 Tage Steigerung der Dosis über 2, 3, 5, 10, 15 bis auf 3 x tägl. 25mg. (Bei Blutungen Dosiserhöhung auf 50, 75, 100 und mehr mg/Tag). Nach 3 Monaten wird die Behandlung ohne Ausschleichen abgesetzt.

BREWER u. MAHER (31)

Ebenso 1-110mg/Tag über max. 2-4 Monate

GRAY u. BARNES (73)

HASKINS u. WOOLF (80)

Beginn am ersten Zyklustag mit 1mg. Alle drei Tage um 1mg erhöhen bis zu 5mg, dann alle 3 Tage um 6,25mg erhöhen bis zu 100mg. Anschließend 100mg/Tag beibehalten bis zum Ende des 3. Monates. Ausschleichen durch tägl. Verminderung um 6,25mg. (Gesamtdauer ca. 6 Monate).

KARNAKY (107)

Diäthylstilbestrol (=Desplex)
(in Komb. mit Vit.-Tabl. Cevron)

Beginn mit 1 Tabl. á 1mg, dann jede Nacht 1mg mehr bis 6mg erreicht sind. Darauf eine 25mg-Tabl. und jede Nacht 25mg mehr bis 100mg (evtl. 125mg) erreicht sind. Diese Dosis über 3-9 Monate.

KARNAKY (108)

Östron-Östradiol-Stilbestrol äquivalent

1. Woche: Jeden Abend 2 Tabl. Nr. 0 (60mg)
2. Woche: Jeden Abend 2 Tabl. Nr. 1 (140mg)
3. Woche: Jeden Abend 2 Tabl. Nr. 2 (990mg)
4. Woche: Jeden Abend 2 Tabl. Nr. 3 (1400mg)
Danach: 1-4 x tägl. 2 Tabl. Nr. 3 (1400mg)

HURXTHAL (80)

Diäthylstilbestrol oder
Stilbestrol (micronized) oder
Dienestrol oder
Ostronsulfat

jeweils 5-50mg/Tag

SCHMITZ u. TOWNE (182) Stilbestrol

5mg/Tag über 2 Jahre

BICKERS (25)

5mg/Tag vom 5. - 25. Zyklustag über mindestens 3 Monate.

KUPPERMAN (125)

Östradiol

Lokale postoperative Implantation von drei Kristallen á 25mg.

Unter der Östrogentherapie kommt es zu einer etwa dem dritten Schwangerschaftsmonat entsprechenden Uterusvergrößerung. Der Palpationsbefund ergibt ein aufgelockertes und freibewegliches Genitale (80). Verwachsungen im Beckenbereich werden vermutlich gelöst (107). Übereinstimmend beobachteten alle Untersucher eine Besserung von Dysmenorrhöen, Dyspareunia und sonstigen zyklischen Beschwerden (42, 89, 106 u.a.). Allerdings werden die Heilerfolge oftmals nur als subjektiv (89) oder vorübergehend, keinesfalls aber als kurativ (161, 186) charakterisiert.

Die Remissionsquoten in der Literatur bei Anwendung von Stilbestrol schwanken zwischen 75% bei 212 Patientinnen (107) und 100% bei 15 bzw. 33 Patientinnen (42, 80). K a r n a k y s Angaben stützen sich dabei auf eine Beobachtungszeit von 4-10 Jahren. Insgesamt liegen Berichte über 310 Stilbestrol-behandelte Endometriosefälle vor (25, 42, 80, 89, 107, 182). 251 mal wurden subjektive bzw. symptomatische Besserungen erzielt; das entspricht einer Gesamterfolgsquote von etwa 81 %.

In erster Linie wurde die Östrogenbehandlung immer wieder wegen ihrer schwerwiegenden Nebenwirkungen und Komplikationen angegriffen. Es liegen Mitteilungen über bedrohliche Anämien nach kaum beherrschbaren Durchbruchblutungen vor, die sogar Transfusionen erforderlich machten. Bei hohen Stilbestroldosen leiden die Patientinnen unter Nausea (80, 89, 107), Gewichtszunahme (80), Mastodynie, vaginalem Fluor, vermehrter Pigmentierung im Gesicht und an den Mammillen, Flüssigkeitsretentionen und Psychosen (89). Unter der Behandlung können Schokoladenzysten wachsen und rupturieren (80, 150), sowie latente Mammakarzinome manifest werden (89). M a c k e n z i e (142) mußte in 41% aller Fälle die Behandlung wegen derartiger Zwischenfälle vorzeitig abbrechen. Allerdings soll das von K a r n a k y (108) empfohlene Kombinationspräparat Nu-Estro nach seinen Angaben nicht mit obengenannten Nachteilen behaftet sein.

Von D o u g l a s s u. W e e d (56) wurden atypische, polypoide Hyperplasien beobachtet, ähnlich denen, wie sie bei subklinischen Vorstadien des Endometriumkarzinom vorkommen. A n d r e w s (7) drückt die Befürchtung aus, daß Karzinome durch überhöhte Östrogendosen eventuell im Wachstum gefördert werden könnten. K a r n a -

k y (106) selbst warnt vor einer Stilbestrolverabreichung bei Krebspatientinnen, ebenso rät H a s k i n s (80) zur Vorsicht bei Krebs in der Familienanamnese.

Alles in allem scheint die Kritik und Ablehnung, auf welche die Östrogentherapie bei vielen Mitteilern stößt (161, 186 u.a.), durchaus ihre Berechtigung zu haben. Soweit die Methode in Europa überhaupt verbreitet war (79), ist sie fast völlig von der Gestagentherapie abgelöst worden.

c. Langzeittherapie mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen (Pseudogravidität nach KISTNER)

Schon vor nahezu 50 Jahren wurde einzelnen Veröffentlichungen zufolge bei graviden Patientinnen eine überraschende Retardierung und Rückbildung von Endometriosebefunden beobachtet. Die Heilwirkung der Schwangerschaft wurde den veränderten endokrinen Verhältnissen während der Gravidität und des Wochenbettes zugeschrieben. M e i g s (149) sieht daher auch in einer frühen Heirat mit baldigem Kindersegen die beste Therapie und Prophylaxe der Endometriose.

Im Jahre 1951 erbrachte J a v e r t den Nachweis, daß es im Verlauf der Geburt und der postpartalen Laktationsamenorrhoe zu einer Atrophie an den endometroiden Regionen kommt. In der Annahme, daß die Unterdrückung der Ovulation mit anschließender therapeutischer Amenorrhoe zu einer Ausheilung beiträgt, unternahm K i s t n e r (112) 1958 erste Behandlungsversuche mit einer Dauer- verabreichung ansteigender Dosen von Östrogen-Gestagen-Kombinationen. Mit der hormonalen Pseudogravidität beabsichtigte er eine - wenn auch unvollkommene - Nachahmung der physiologischen Gravidität. Verständlicherweise fand seine Methode viele Anhänger, da es bis zu diesem Zeitpunkt durch keine konservative Maßnahme möglich gewesen war, eine objektiv nachweisbare Heilung ektopischer Implantate zu erzielen (213).

Bei der artifiziellen Pseudogravidität kommt es am intrauterinen und ektopischen Endometrium zu derselben dezidualen Transformation mit nachfolgender Absorption und Durchwachsung, wie sie wäh-

rend der normalen Schwangerschaft durch die plazentare Sekretion vermehrter Östrogen- und Progesteronmengen verursacht wird (112). Feingeweblich findet sich, je nach Dauer der vorangegangenen Hormontherapie, in der atrophierenden Schleimhaut eine deziduale Reaktion mit herdförmigen Nekrosen und Hyalinosen, sowie ein Stromaödem mit Reduktion drüsiger Bezirke (6, 178, 224). Einzelne Gewebspartien zeigen das Bild einer Zelldegeneration mit Lymphozyten- und Makrophagenansammlungen (216). Die Ausheilung wird durch Einwachsen von Bindegewebe eingeleitet (114). Nach dem 6. Behandlungsmonat kommt es zu einer Fibrose des Stromas (113).

Häufig waren die Gewebsveränderungen so geringfügig, daß sie nur mit Einschränkungen positiv bewertet wurden (129, 178). Weder in morphologischen Studien von D i t o u. B a t s a k i s (53), noch in Tierversuchen von S c o t t u. W h a r t o n (188) konnte nach prolongierter Norethinodrel-Verabreichung der Nachweis einer fibrösen Abheilung im Sinne einer bindegewebigen Organisation der Endometrioseknoten erbracht werden.

R i v a u. Mitarb. (178) vermuteten im Gegensatz zu K i s t n e r, daß die Schleimhautatrophie durch Anoxie des übermäßig hypertrophierten, dezidual umgewandelten Stromas zustande käme.

TABELLE 4 gibt einen Überblick über häufig empfohlene Präparate und Dosierungen.

TABELLE 4:

Behandlungsvorschriften zur Pseudogravidität nach KISTNER

KISTNER (116)	<u>Enovid</u> (=Norethinodrel mit Mestranol)
ANDREWS u. Mitarb. (6)	2,5 mg/Tag über 1 Woche
ANDREWS (7)	5,0 mg/Tag über 1 Woche
HVIDT (92)	10,0 mg/Tag über 2 Wochen
KISTNER (112, 113)	15,0 mg/Tag über 2 Wochen
LEBHERTZ u. FOBES (129)	20,0 mg/Tag unbegrenzt weiter
MILLS (152)	(Bei Durchbruchsbloodung Dosiserhöhung). In einigen Fällen wurde das Schema leicht modifiziert!
RIVA u. Mitarb. (178)	
THOMASSEN u. Mitarb. (207)	
WILLIAMS (224, 225)	
WILLIAMS u. Mitarb. (226)	
WRIGHT (231)	
CHALMERS (37, 38)	<u>Anovlar</u> (=Äthinyl-nortestosteronazetat mit Äthinylöstradiol)
CHARTIER u. Mitarb. (39)	2 Tabl./Tag kontinuierlich über 4-12 Monate
SNAITH (193)	1 Tabl./Tag vom 21. - 30. Tag
KAISER (99, 102)	2 Tabl./Tag vom 31. - 40. Tag
	3 Tabl./Tag vom 41. - 50. Tag
KAISER (102)	<u>Lyndiol</u> (=Äthinylöstrenol mit Mestranol)
KOURIDES u. KISTNER (124)	Anfangs 2,5 mg später bis 5 mg/Tag
	(Bei Durchbruchsbloodung Dosiserhöhung)
KISTNER (116)	<u>Deluteval - 2X</u> (=Hydroxyprogesteronkapronat mit Äthinylöstradiol)
	1 ml/Woche i.m., alle 6 Wochen oder bei Durchbruchsbloodung 0,5 ml mehr.
THOMAS (206)	<u>Deluteval</u> (=Hydroxyprogesteronkapronat mit Östradiolvalerat)
KISTNER (112)	Jeweils 2 x wöchentlich 250 mg Deluteval zusammen mit 5 mg Delestrogen über 2-10 Monate. Ebenso das Komb.-Präparat Deluteval i.m.
GUNNING u. MAYER (76)	<u>Depo-Provers</u> (=Methylazetoxyprogesteron komb. mit verschiedenen Östrogenen)
KISTNER (116)	2 ml (100 mg) i.m. innerhalb von 2 Wochen, dasselbe 4-10 mal wiederholen.
KISTNER (116)	<u>Provest</u> (=Methylazetoxyprogesteron mit Äthinylöstradiol)
	10 mg/Tag bis Durchbruchsbloodungen auftreten, dann jeweils erhöhen auf 20 mg/Tag.

Östrogen-Gestagen-Kombination oder des Östrogenanteils allein beseitigen. Soweit seine vielen Nachprüfer die obengenannten Präparate verwendeten, unterscheiden sich ihre Behandlungsvorschriften nur so geringfügig, daß in TABELLE 3 außer der Angabe ihrer Namen mit den entsprechenden Literaturhinweisen auf Einzelheiten verzichtet werden konnte.

Ein kurzer Hinweis zur Gliederung der Arbeit sei an dieser Stelle gestattet. Beim Quellenstudium fällt auf, daß die ansteigende, prolongierte Dauerverabreichung von Äthinylnortestosteronazetat (=Primolut N = Norethisteronazetat) - nicht zuletzt wegen ihres ähnlichen therapeutischen Effektes am Endometrium - meist ebenfalls als Pseudoschwangerschaft bezeichnet wird. Nach Beobachtungen von S n a i t h (192, 193) und B o s c h m a n n (29) läßt sich über eine derartige Zuordnung allerdings streiten. Da das Präparat ohne Östrogenzusatz verordnet wird, soll es im Kapitel "Langzeittherapie mit Gestagenen" ausführlicher besprochen werden.

Insbesondere das Enovid und das Anovlar wurden bisher an einer großen Patientenzahl erprobt. Die Behandlungsergebnisse wurden allerdings mit so unterschiedlichen Maßstäben gemessen, daß der Versuch einer summarischen Auswertung von vornherein fragwürdig ist. Die folgende TABELLE 5 soll daher ausschließlich den Zweck verfolgen, dem Leser einen ungefähren Eindruck von den Erfolgchancen dieser Therapiemethode zu vermitteln. Positive Einzelfallberichte und Versuchsreihen mit Angaben über gleichzeitige Verwendung mehrerer Präparate wurden bei der tabellarischen Zusammenstellung nicht berücksichtigt.

TABELLE 5: Erfolgsaussichten der Langzeittherapie mit Enovid und Anovlar (Pseudogravidität nach KISTNER)

	Enovid		Anovlar	
	Fälle	(%)	Fälle	(%)
Insgesamt behandelte Fälle:	440		76	
Vergleichbare Angaben über Behandlungsergebnisse:	354		21	
davon: obj. oder sympt. völl. gebessert:	270	76	18	85,5
teilw. oder zeitw. gebessert:	53	15	2	9,5
Insgesamt gebessert:	323	91%	20	95%

Die Remissionsquote für Enovid wäre demnach 91%, die für Anovlar 95%. Andere Autoren berichten über ähnliche Erfolge. K i s t n e r (115) erzielte mit Metrulen, Lormin und Megestrolazetat + Äthinyl-Östradiol in 82%, K o u r i d e s u. K i s t n e r (124) mit Norlestrin, Lyndiol und Norgestrel in 89%, T h o m a s (206) mit Deluteval in fast 100% und G u n n i n g u. M a y e r (76) mit Depo-Provera + Östrogenen in 100% zufriedenstellende Ergebnisse.

Auch bei langdauernder Zufuhr von Progestagenen mit Östrogenzusatz ist mit keiner Schädigung des endokrinen Systems zu rechnen. Nach Abbruch der Behandlung stellt sich nach kurzer Verzögerung wieder ein biphasischer Zyklus ein. Übereinstimmend wird die Rezidivhäufigkeit mit etwa 30% angegeben. Schwangerschaften wurden von K i s t n e r (116) in 47,3%, von R i v a u. Mitarb. (178) in 8,3% der Fälle wenige Monate nach der letzten Tabletteneinnahme beobachtet.

Fast alle Patientinnen müssen bei der Pseudograviditätsbehandlung äußerst lästige Nebenwirkungen in Kauf nehmen, die den Begleiterscheinungen der normalen Schwangerschaft weitgehend gleichen. An Blutungssymptomen kommen außer "Spottings" in 39% (6, 37, 115, 129,

224), die auf Dosiserhöhung ansprechen, nach zwei- bis dreimonatiger Behandlungsdauer gelegentlich lange und verstärkte Entzugsblutungen vor, die sich nur sehr schwer beherrschen lassen. Häufige Erscheinungen sind Völlegefühl in 100% (178) (37, 177), Gewichtszunahme in 100% (178) bzw. 35% (124) (92, 177), Übelkeit in 81% (129) (6, 37, 115, 225), Flüssigkeitsretention in 50% (129) (124, 224), sowie in 4,5% (129) bis 100% (177) (6, 37, 115, 178, 224, 225) eine Empfindlichkeit und Vergrößerung der Brust, die nach D i t o u. B a t s a k i s (53) durch eine glandulär-zystische Hyperplasie der Mammæ verursacht wird. In 4,5% (129) bis 55,4% (178) fällt an den Patientinnen eine erhöhte Reizbarkeit auf, die Folge eines östrogenbedingten Pseudothyreoidismus sein soll (53, 113, 114). K o u r i d e s u. K i s t n e r (124) konnten in diesem Zusammenhang unter der Therapie einen deutlichen Anstieg des plasmagebundenen Jods im Serum nachweisen. In selteneren Fällen muß bei der Pseudogravidität mit emotionellen Störungen (129, 178), Schlaf- und Ruhelosigkeit (178), Müdigkeit, Lethargie und Kopfschmerzen (124), Varizen (6, 7), Wadenkrämpfen und Beckenkrämpfen (178), vermehrter Pigmentierung (129), verstärkter oder herabgesetzter Libido (178), vaginalem Fluor (92, 115, 178) und erhöhter Anfälligkeit gegen Soor (124, 231) gerechnet werden. Eine Wachstumsbeschleunigung von Fibromyomen wurde verschiedentlich beobachtet (6, 53, 129, 178). Vereinzelt war das Bild der beschriebenen Nebenerscheinungen so gravierend, daß die Behandlung abgebrochen werden mußte (7, 116, 231).

K a i s e r (101) wies auf eine erhöhte Thrombosegefahr bei prolongierter Verabreichung von Östrogen-Gestagen-Präparaten hin. W i l l i a m s (224) berichtete über einen Fall von Ikterus nach hochdosierter Norethinodrel-Medikation, der leberbiotisch als "cholangiolitischer Typ der Hepatitis" eingestuft wurde. Bei Vorliegen einer schweren Leberschädigung ist daher die Einleitung der Scheinschwangerschaft nach H a l l e r (78) aus Gründen der Vorsicht relativ kontraindiziert.

Die guten therapeutischen Erfolge der hormonalen Endometriosebehandlung durch die Pseudogravidität nach KISTNER sind unbestritten. Jedoch wird der günstige Eindruck durch die schwerwiegenden

Nebenwirkungen und die große finanzielle Belastung der Patientinnen durch den enormen Aufwand an Medikamenten erheblich geschmälert. Die später noch zu erwähnende Behandlungsweise mit niedrig dosierten Nortestosteronverbindungen erweist sich in dieser Hinsicht der Methode von K i s t n e r als überlegen.

d. Zyklische Therapie mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen (Ovulationshemmer)

Bei der Verdachtsdiagnose einer Endometriose und der Behandlung leichterer Endometriosefälle werden seit einigen Jahren routinemäßig Ovulationshemmer in gleicher Weise wie bei der Kontrazeption verabreicht.

Östrogen-Gestagen-Kombinationen bewirken am Endometrium eine gestagenbedingte Proliferationsruhe (104) mit periodisch wiederkehrenden, abgeschwächten Entzugsblutungen wenige Tage nach Absetzen der zyklischen Tabletteneinnahme. Während der vom 5. bis 25. Zyklustag dauernden Verabreichung des Kontrazeptivums kommt es zu den bei der Pseudogravidität schon beschriebenen Schleimhautveränderungen im Sinne eines Stromaödems bei gleichzeitiger Reduktion der drüsigen Gewebsanteile (164 u.a.). Da nach Ansicht von P e e t e r s, O e y e n u. v a n R o y (164) das ektopische Endometrium keine Basalis besitzt, soll nach der Abbruchblutung am 28. Tag eine Regeneration, wie sie am intrauterinen Endometrium normalerweise erfolgt, nicht mehr möglich sein. Die Blutungen in den Herden sistieren im Verlauf der wiederholten zyklischen Therapie und die endometroiden Wucherungen bilden sich zurück.

Schon der einfache Vergleich mit dem physiologischen menstruellen Abstoßungsprozeß der Gebärmutterschleimhaut und ihrer anschließenden Regeneration zeigt deutlich, daß diese Erklärung der Vorgänge viele Frage offen läßt (213). H u s s l e i n (91) schließlich lehnt die Vorstellungen von P e e t e r s als unhaltbar ab, da sie von falschen Voraussetzungen ausgehen sollen. Nach eingehender Untersuchung histologischen Materials aus Endometrioseherden, die an seiner Klinik durchgeführt wurde, hält er das Vorkommen einer Basalschicht im ektopischen Endometrium für einwandfrei erwiesen.

U f e r (213) neigt eher zu der Auffassung, daß die günstigen Effekte bei der zyklischen Therapie etwa denen bei der Langzeittherapie gleichen.

Für die Behandlung kommen die handelsüblichen Ovulationshemmer mit höherem Progestagenanteil in Betracht (81, 103, 104, 141). Es wird jeweils eine Tablette vom 5. bis 24.(25.)(26.) Zyklustag über 2 bis 15 Monate und länger eingenommen. Besonders bewährt haben sich die Präparate Anovlar (39, 111, 164, 165), Lyndiol (60, 121, 209) und Ovosiston (=Chlormadinonazetat + Mestranol) (156).

Ergebnisse der zyklischen Endometrioseetherapie mit Anovlar liegen in mehreren kasuistischen Mitteilungen vor (39, 111, 164). Bei 134 von insgesamt 147 Patientinnen konnten die symptomatischen Beschwerden völlig oder teilweise gebessert werden. Die Remissionsquote beträgt somit etwa 91%.

Nach übereinstimmender Meinung vieler Berichterstatter ist die Wahrscheinlichkeit einer objektiven Rückbildung endometroider Tumoren wegen der nicht so ausgeprägten atrophischen Schleimhautveränderungen geringer als bei der Langzeittherapie (78, 91, 173, 213). Erfolge sind daher meist subjektiver Art und Rezidive sind in etwa zwei Drittel aller Fälle zu erwarten (111). Fast immer wird jedoch eine schnelle Beseitigung von Dysmenorrhoeen und Blutungsanomalien erzielt.

Die kaum nennenswerten Nebenwirkungen entsprechen den bei der Kontrazeption bekannten Erscheinungen wie Nausea, Sodbrennen, Kopfschmerzen, Gewichtszunahme etc. (101, 111) und sind durch einen Wechsel des Präparates gegebenenfalls leicht zu beheben. Durchbruchblutungen sind selten und lassen sich durch kurzfristige Verdoppelung der Dosis beherrschen.

Die Therapie mit Ovulationshemmern wird besonders deshalb gelobt, weil die Behandlung für Arzt und Patientin problemlos und obendrein noch relativ billig ist. Auch aus psychologischen Gründen ist sie wegen der regelmäßig auftretenden, menstruationsähnlichen Blutungen der therapeutischen Amenorrhoe überlegen (78, 91, 164, 173).

e. Zyklische Therapie mit Gestagenen

G r a n t (71) unternahm 1961 den Versuch einer Endometriosebehandlung durch zyklische Verordnung von Äthinylnortestosteron bzw. Äthinylnortestosteronazetat in der Hoffnung, ähnlich günstige Ergebnisse zu erzielen wie K i s t n e r durch Erzeugung einer Scheinschwangerschaft. Er begründete sein Vorgehen mit der Absicht, seinen Patientinnen durch eine intermittierende Verabreichungsform die hohen Kosten der Bostoner Methode wenigstens teilweise zu ersparen.

Sein Krankengut umfaßte 83 Endometriosefälle, 67 davon waren kulkoskopisch bzw. durch Laparotomie nachgewiesen. Patientinnen ohne eindeutige klinische Endometriosesymptome blieben in der Serie unberücksichtigt. Verabreicht wurde meist Primolut N (=Äthinylnortestosteron = Norethisterone), in einigen Fällen auch Primolut-Nor (=Äthinylnortestosteronazetat = Norethisteroneazetat) in einer täglichen Dosis von 10 - 15 mg in Tablettenform jeweils vom 5. - 25. Zyklustag. Die Behandlung dauerte sechs Monate. G r a n t erzielte in 71 Fällen (86%) eine sofortige symptomatische Besserung, 44 Patientinnen (67%) waren sechs Monate nach Beendigung der Kur noch schmerzfrei. 5 von vorher 30 infertilen Patientinnen (16%) wurden nach Abschluß der Behandlung schwanger.

An Nebenwirkungen wurden Myomvergrößerungen in 100%, geringfügige Blutungen in 23,9%, Übelkeit in 12%, Ödeme und Völlegefühl in 8,6%, Durchbruchblutungen in 5,7% und Amenorrhöen in 2% der Fälle beobachtet. Außer einer Auflockerung von Adhäsionen im Beckenbereich, die nach praeoperativer Vorbehandlung bei späteren Eingriffen registriert wurde, waren eindeutige Rückbildungen von Endometrioseknoten nicht sicher nachweisbar. Relativ am wenigsten gut schienen rektovaginale Endometrioseherde zu reagieren.

Ein weiterer Bericht über die zyklische Progestagenbehandlung stammt von G l a t t h a a r (67). Er empfiehlt die orale Verabreichung von Methylnortestosteron (=Orgasteron) in der Dosierung von 5 - 10 mg/Tag, jeweils vom 10. oder 12. Zyklustag an bis zum Beginn der Menses.

f. Langzeittherapie mit Gestagenen
(Hypoöstrogene Amenorrhoe nach FERIN)

Bei der Besprechung der Langzeitbehandlung mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen wurde bereits darauf hingewiesen, daß in Anlehnung an die von K i s t n e r vorgeschlagene Einleitung einer Schein-schwangerschaft auch mehrfach hochdosiertes Äthinylnortestosteron-azetat (=Primolut-Nor - SH-420) ohne Östrogenzusatz angewendet wurde (15, 29, 82, 126, 127, 158, 193). Das Medikament wird ebenfalls nach anfänglicher Dosissteigerung bis zu einer Tagesdosis von 30 mg über einen Zeitraum von 9 - 18 Monaten als orale Dauertherapie verabreicht (vgl. TABELLE 7). Da sich diese Behandlungsweise hinsichtlich ihrer Dosierung, vermuteten Wirkungsweise und erzielten Erfolge nur geringfügig von der K i s t n e r schen Methode unterscheidet, wird sie von den meisten Autoren auch dort eingeordnet. Jedoch wird ein Vorteil darin gesehen, daß bei ausschließlicher Medikation mit Äthinylnortestosteron (152) oder seinem Azetat viel weniger ausgeprägte Begleiterscheinungen auftreten (82, 152, 158). Auch scheint nach S n a i t h (193) im Gegensatz zu den Kombinationspräparaten bei der alleinigen Anwendung des Progestagens die Ausbildung einer dezidualen Reaktion keine unbedingte Voraussetzung für den Heilerfolg zu sein.

TABELLE 6: Erfolgsquoten der Langzeittherapie der Endometriose
mit Äthinylnortestosteronazetat ohne Östrogenzusatz

	Anzahl der Fälle (%)		Autoren
Insgesamt vergleichbare Fälle:	14		HELPAP (82)
davon: völl. obj. u. subj. Remission:	10	71	LAX (127)
geringgradige Besserung:	2	14	
Insgesamt gebessert:	12	85%	

Die Remissionsquote nach Erzeugung einer Pseudogravidität durch Äthinylnortestosteronazetat beträgt nach Durchsicht der wenigen

auswertbaren Literaturberichte etwa 85% (TABELLE 6).

Anstatt, wie häufig geschehen, in der Hoffnung auf einen zufälligen therapeutischen Treffer relativ wahllos Hormonkombinationen verschiedenster Art zu erproben, war F e r i n (60) bestrebt, mit einem möglichst geringen Aufwand an hormonalen Mitteln eine prolongierte, reversible Atrophie des Endometrium zu erzielen. Bei der Überprüfung einiger Derivate des Östrenols stieß er auf das Äthinylöstrenol, das diese Voraussetzung in geradezu idealer Weise zu erfüllen schien. Nachdem feststand, daß außer dem Äthinylöstrenol auch noch andere oral wirksame Nor-Steroide, insbesondere das Äthinylnortestosteronazetat und das Chlormadinonazetat, einen ähnlich günstigen Effekt aufwiesen, wurde die Anwendung dieser Präparate in Form einer niedrig dosierten Dauerverabreichung außerordentlich populär.

TABELLE 7:

Behandlungsvorschriften zur Langzeittherapie der Endometriose mit Gestagenen. (Hypoöstrogene Amenorrhoe nach FERIN)

HOFFMANN (86)	<u>Progesteron</u>
	Beidseitig je 10 mg/Tag subcutan
THIESSEN (205)	Injektionen zu 50 mg laufend pro Zyklus.
BAYER (19)	<u>Primolut-N</u> (=Äthinylnortestosteron)
MILLS (152)	Ansteigend 10 - 30 mg/Tag über 3 - 6 Monate.
HALLER (78)	<u>Primolut-Nor</u> (=Äthinylnortestosteron-
KAISER (103)	azetat = SH-420)
UFER (212)	5-10 mg/Tag über 6 - 12 Monate. Bei Durchbruchblutungen kurzfristige Dosiserhöhung.
BOSCHMANN (29)	10 - 25 mg/Tag über 9 Monate.

HELPAP (82)
LAURITZEN (126)
LAX (127)
NEVINNY-STICKEL (158)

SNAITH (193)

FERIN (60)
GREGOIRE u. Mitarb. (75)
JACOBI (95)
KAISER (103)
KOPERA u. HUIX (121)
KORTE (123)
NEVINNY-STICKEL (158)
PUCK u. POLENZ (170)
RICHTER (174, 175)
SOIVA u. CASTREN (194)
TIMONEN u. Mitarb. (208)

BAYER (19)
HALLER (78)
KAISER (104)

Primolut-Nor (=Äthinyltestosteron-
azetat = SH-420)

1. Monat : 2x5 mg/Tag
2. u. 3. Monat: 3x5 mg/Tag
4. Monat : 2x10 mg/Tag
5. u. 6. Monat: 3x10 mg/Tag
weiterhin 20 - 30 mg/Tag bis zu
einer Gesamtdauer von 9 - 18 Mo-
naten.

Präoperativ:
insgesamt 600 - 4800 mg innerhalb
von 2 - 7 Monaten,

postoperativ:
insgesamt 800 - 6000 mg

Orgametril (=Lynöstrenol)

5 (-10) mg/Tag über 6 - 12 Monate.
Bei "Spottings" 1 Woche lang 10 mg/
Tag. Bei Dauerschmierblutungen über
mehrere Wochen lang 7,5 - 10 mg/Tag.

Gestafortin (=Chlormadinonazetat)

4 mg/Tag über 6 - 12 Monate.
Bei Durchbruchblutungen kurzfristi-
ge Dosiserhöhung.

F e r i n (59) erzeugte mit Lynöstrenol bei seinen Patientinnen eine anhaltende hypoöstrogene Amenorrhoe, die sich auch durch gleichzeitige Clomiphen-Applikation nicht durchbrechen ließ (60). Ein Östrogenzusatz ist bei der Behandlung wegen einer noch erhaltenen Restaktivität der Ovarien unnötig. Außerdem ist bei verwandten Progestagenen in geringem Maße eine Umwandlung in Östrogene möglich.

Das intrauterine und ektopische Endometrium wird bei der niedrigen Dosierung nach anfänglicher dezidualer Umwandlung reversibel atrophisch. Mehrfach konnte makroskopisch eine Schrumpfung von Narben und rekto-vaginalen Endometrioseherden während der Hormonkur verfolgt werden (170, 194). Schon nach kurzer Therapiedauer wurden die Patientinnen schmerzfrei, wobei später auftretende Re-

zidive gut auf eine erneute Behandlung an. (194).

Verabreicht werden bei dieser Form der Scheinschwangerschaft meist orale Tagesdosen von 5 mg Orgametril, 5 -10 mg Primolut-Nor oder 4 mg Gestafortin. Bei Durchbruchblutungen wird die Dosis kurzfristig erhöht. Eventuell ist auch die Anwendung parenteral wirksamer Präparate, wie z.B. von 200 mg Depot-Provera, alle 3 Monate einmal, zulässig (104). Um Rezidiven vorzubeugen, soll die hypohormonale Amenorrhoe mindestens 6 bis 12 Monate aufrecht erhalten werden (158, 208, u.a.), jedoch wurden von vielen Mitteilern auch Remissionen nach viel kürzerer Behandlungsdauer erzielt.

Vor jeder Behandlung sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden (78, 101), da wegen der androgenen Wirkungskomponente einiger Gestagene (9, 201) eine Virilisierung weiblicher Föten möglich wäre. Um keine Frühgravidität anzubehandeln, beginnt man mit der Tabletteneinnahme immer an einem 5. Zyklustag, also unmittelbar nach einer vorausgegangenen Menstruationsblutung.

Die Erfolge der hypoöstrogenen Behandlung nach F e r i n sind ebenso eindrucksvoll wie die der Pseudogravidität nach K i s t n e r (213 u.a.). Die nach Literaturmitteilungen zusammengestellten Ergebnisse bei der Verordnung von Äthinylöstrenol werden in TABELLE 8 vorgestellt.

TABELLE 8: Erfolgsquoten der Langzeittherapie der Endometriose mit Äthinylöstrenol (=Orgametril) nach FERIN

	Anzahl der Fälle (%)		Autoren
Insgesamt behandelte Fälle:	118		
Vergleichbare Angaben über			KORTE (123)
Behandlungsergebnisse:	90		RICHTER (174)
davon: obj. völlig gebessert:	67	74,5	RICHTER (175)
obj. teilw. oder zeitw. gebessert:	14	15,5	
Insgesamt gebessert:	81	90 %	

Die Remissionsquote bei insgesamt 90 annähernd vergleichbaren Patientinnen liegt etwa bei 90% (123, 174, 175). Interessanterweise reagieren bei einzelnen durch nichts zu unterscheidenden Fällen die endometroiden Läsionen objektiv gut auf die Hormonzufuhr, bei anderen dagegen fast gar nicht. G r e g o i r e u. Mitarb. (75) suchten dies mit dem unterschiedlichen Alter der Herde bzw. der Stärke der sie umgebenden fibrösen Kapsel zu erklären.

Die geringfügigen Nebenwirkungen führen kaum jemals zu einer ernsteren Beeinträchtigung des Wohlbefindens der Patientinnen. Schmierblutungen traten in etwa 50% der Fälle auf, waren aber leicht zu beseitigen (50, 194, 208). Am häufigsten kam es zu teilweise beträchtlichen Gewichtszunahmen (60, 75, 175 u.a.), gelegentlich auch zu Kolpitis (50), Mastodynie, Nausea, Nervosität und Libidoabnahme (60, 194). Bei langanhaltender und höherer Dosierung können leichte Virilisierungserscheinungen vorkommen (101).

Im Gegensatz zu einigen kritischen Stimmen (170, 189) hebt die große Mehrheit der Autoren die Vorteile der hypoöstrogenen Amenorrhoe gegenüber anderen hormonalen Behandlungsmethoden der Endometriose hervor (15, 19, 78, 91, 103, 174, 175, 212, 213 u.a.). Tatsächlich ist bei Beachtung der jeweils günstigsten Indikation die Wahrscheinlichkeit eines zufriedenstellenden objektiven Heilerfolges sehr groß und mit Schmerzfreiheit darf man fast mit Sicherheit rechnen. Zudem sind die Medikamente niedrig dosiert und damit relativ billig, die Verordnungsweise ist problemlos und kontinuierlich, und die Begleiterscheinungen halten sich in durchaus erträglichen Grenzen.

Die Langzeittherapie der Endometriose mit Gestagenen ohne Östrogenzusatz erweist sich in diesen Punkten den anderen geschilderten Methoden als überlegen und wird daher mit Recht als die modernste Art der hormonalen Behandlung angepriesen.

3. DISKUSSION DER ERGEBNISSE, LITERATURKRITIK UND INDIKATIONEN

In den vorangegangenen Kapiteln wurden die verschiedenen hormonalen Therapiemöglichkeiten der Endometriose vorgestellt und begründet. Bei der Erörterung theoretischer Grundlagen war eine Beschränkung auf prinzipielle, zum Verständnis notwendige Fragen unvermeidlich. Der Sinn dieser Arbeit kann nicht darin bestehen, der großen Zahl akademischer Streitgespräche über mögliche endokrine Stoffwechselzusammenhänge und Hormonwirkungen ein weiteres hinzuzufügen. Vielmehr liegt das Hauptgewicht auf dem Versuch einer kritischen Analyse der im Schrifttum publizierten klinisch-kasuistischen Erfahrungsberichte, wenn therapeutische Konsequenzen für den Praxisgebrauch abgeleitet werden sollen.

Bei der Bewertung einer Behandlungsmethode hat im allgemeinen die Höhe der erzielten Besserungs- bzw. Heilungsquoten die stärkste Aussagekraft. Inwieweit diese Regel auf die in der Literatur festgelegten Erfolgsziffern zutrifft, soll nunmehr geprüft werden. Es wurde bereits mehrfach erwähnt, daß eine summarische Betrachtungsweise wegen der Heterogenität des Krankengutes, der Dosierung und der Methodik nur mit erheblichen Vorbehalten zulässig ist. Weiterhin muß der Umstand berücksichtigt werden, daß bei einem Großteil der hormonbehandelten sogenannten Endometriosefälle die Diagnose nur auf Grund kuldoskopischer oder laparoskopischer Kontrollen gestellt wurde. Als Voraussetzung für eine beweiskräftige Sammelstatistik muß aber unbedingt eine Probeexcision bzw. Laparotomie mit nachfolgender histologischer Verifizierung der Verdachtsdiagnose gefordert werden.

Es bleibt somit nur die Möglichkeit, die Remissionsquoten der Einzelmitteilungen einer kritischen Betrachtung zu unterziehen. Dabei fällt auf, daß in manchen Berichten von Dauerheilungen nach alleiniger Hormonmedikation in einem ungewöhnlich hohen Prozentsatz - ja sogar bis zu 100% - die Rede ist. H u s s l e i n (91) mahnt bei solchen Angaben aus einer Reihe von Gründen zu äußerster Skepsis. Ihn beschäftigte das Problem, inwieweit sich die Zustandsformen des verschleppten Endometriumgewebes in ihrem feingewebigen Aufbau von denen der normalen Uterusschleimhaut unterscheiden. Mit

der daraus resultierenden Fragestellung nach einer möglicherweise andersartigen Reaktion auf hormonale Einflüsse berührt er einen Punkt, der lange Zeit Gegenstand rein hypothetischer Lehrmeinungen war.

H u s s l e i n verwendete für seine Untersuchungen endometroides Gewebe aus dem Operationsmaterial nicht vorbehandelter Endometriosepatientinnen. Nach sorgfältiger histologischer Differenzierung ergab sich hinsichtlich ihrer hormontherapeutischen Ansprechbarkeit eine Einteilung der Gewebsschnitte in drei Gruppen. Es sollen im Folgenden nur die wesentlichsten Unterscheidungsmerkmale wiedergegeben werden, die zu dieser Gruppierung führten.

Es fanden sich in den Herden:

- 1) Unreifes Endometrium mit funktionslosen Drüsen und geringen Stromaaanteilen ohne irgendwelche Anzeichen einer Reaktionsfähigkeit auf hormonale Impulse.
- 2) "Funktionalis" - ähnliche Schleimhautanteile mit zystischen Drüsenbildungen und spärlichen, teilweise organisierten Resten eines funktionstüchtigen Epithels. Daneben waren Residuen älterer oder frischer Blutungen nachweisbar. Hier muß die Möglichkeit einer spontanen Reparatursheilung ebenso angenommen werden, wie eine eventuelle Beschleunigung dieser Reparatursheilung durch hormonale Therapiemaßnahmen. Bilder wie diese finden sich nämlich sowohl bei unvorbehandeltem Operationsmaterial, als auch nach vorangegangener Hormonmedikation.
- 3) Gewebsanteile der zweiten Gruppe kombiniert mit drüsenreichen Bezirken ohne Anzeichen sekretorischer Funktion. Aus dem gleichzeitigen Vorhandensein von Drüsen in der Sekretionsphase neben solchen nur in der Proliferation darf zweifellos geschlossen werden, daß hier eine Verlagerung von "Funktionalis" und "Basalis" vorliegt; eine Tatsache, die in der Vergangenheit häufig bestritten wurde. In diesen Fällen ist eine Abheilung innerhalb der Funktionalis durch Hormonzufuhr zwar sicherlich möglich; jedoch ist nach Absetzen der Therapie infolge der physiologisch-zyklischen Stimulation mit einem erneuten Schleimhautaufbau innerhalb der Herde zu rechnen.

Auf Grund der Erkenntnisse von H u s s l e i n sind Erfolgsquoten in dem Ausmaß, wie sie in der Literatur gelegentlich publiziert wurden, gar nicht möglich. Auf die Praxis der Endometriosebehandlung bezogen bedeutet das, daß die zu erwartenden Resultate der Hormontherapie in starkem Maße von der histologischen Beschaffenheit der ektopischen Herde abhängen. Dauerheilungen im Sinne einer Restitutio ad integrum sind nur in einem beschränkten Umfang möglich. In vielen Fällen wird man nach Abbruch einer scheinbar erfolgreichen Hormonbehandlung das Auftreten von wiederholten Rezidiven nicht verhindern können.

Wägt man die im einzelnen schon beschriebenen Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Behandlungsmaßnahmen sorgfältig gegeneinander ab, so scheint die Erzeugung einer hypoöstrogenen Amenorrhoe nach dem übereinstimmenden Urteil fast aller Onkologen der Gegenwart die "Methode der Wahl" zu sein. Auf Androgene und Östrogene sollte wegen ihrer schwerwiegenden Begleiterscheinungen und sonstigen potentiellen Gefahren bei der Endometriose-therapie völlig verzichtet werden. Die Einleitung der Pseudogravität nach K i s t n e r bringt zwar ähnlich günstige Ergebnisse wie die alleinige Anwendung der Gestagene, jedoch haben die Patientinnen auch hier schwere Nachteile in Kauf zu nehmen. F e r i n dagegen ist mit seiner Methode in der Lage, praktisch alle Idealforderungen zu erfüllen, die man eine hormonal-medikamentöse Endometriose-therapie überhaupt stellen kann. Unter der kontinuierlichen Zufuhr synthetischer Gestagene mit hoher spezifischer Wirksamkeit kommt es bei nur geringfügigen Nebenwirkungen zu einer reversiblen Atrophie des Endometrium und der endometroiden Regionen. Damit dürfte die Grenze der Beeinflussbarkeit der Erkrankung durch hormonale Maßnahmen erreicht sein, auch wenn in der Zukunft noch problemloser anzuwendende Mittel zur Verfügung stehen sollten.

Von entscheidendem Interesse ist nach all diesen Einschränkungen die Frage, welcher Rang den Hormonen im Rahmen der übrigen Therapiemöglichkeiten der Endometriose zukommt. Eine kurze Gegenüberstellung der Hauptindikationsgebiete in Stichworten soll hier zur Klärung beitragen und gleichzeitig das Kapitel abrunden.

den..

Die Operation ist indiziert: (78, 91, 173 u.a.)

- bei größeren Tumoren (Schokoladenzysten etc.) zur Vermeidung von Komplikationen (Rüptur, Stieldrehung etc.),
- bei Verdacht auf Malignität,
- bei Gefährdung lebenswichtiger Organe,
- bei Kombination mit anderen operationsbedürftigen Krankheiten,
- bei Therapieversagern der Hormonbehandlung,
- bei kontraindizierter Hormonbehandlung,
- eventuell bei Frauen im Praeklimakterium bzw. Klimakterium,
- eventuell bei Kinderwunsch, wenn die Sterilitätsursache endometriosebedingt und leicht zu beseitigen ist.

Die Hormonbehandlung ist indiziert: (71, 78, 91, 104, 152, 173, 193)

- bei vaginaler und umbilikaler Lokalisation,
- bei kontraindizierter Operation,
- bei Rezidiven nach konservativer Operation,
- bei geringen Symptomen und geringer Ausbreitung,
- als praeoperative Vorbereitung bzw. postoperative Nachbehandlung.

Offensichtlich steht die möglichst konservative Operation als beherrschende Maßnahme in der Liste der Therapiemöglichkeiten an erster Stelle, während die medikamentöse Hormontherapie eine wertvolle Zusatzbehandlung darstellt. Bei dem vielgestaltigen Erscheinungsbild der Endometrioseerkrankung sollten sich beide Methoden nach sorgfältiger Berücksichtigung der Besonderheiten jedes einzelnen Falles sinnvoll ergänzen.

MYOMA UTERI

1. ALLGEMEINES ZUR PATHOLOGIE, SYMPTOMATOLOGIE UND ÄTIOLOGIE

Myome sind gutartige Tumoren der Gebärmutter mit verdrängender Wachstumstendenz. Sie bestehen aus glatter Muskulatur mit einem Stützgerüst aus wechselnden Mengen gefäßführenden bindegewebigen Stromas. Je nach Lokalisation im Uterus wird zwischen submukösen, intramuralen, subserösen, zervikalen und intraligamentären Myomen unterschieden. Hinsichtlich der morphologischen Zusammensetzung der Gewebsanteile ist eine Unterteilung in Leiomyome, Fibromyome und Adenomyome üblich.

Das Myom des Corpus uteri nimmt mit 95% an Häufigkeit die erste Stelle aller benignen Genitaltumoren ein. Jede 4. bis 5. Frau über 35 Jahren ist Myomträgerin (169).

Myome entwickeln sich ausschließlich in der Geschlechtsreife. Sie treten niemals vor der Menarche, extrem selten vor dem 20. Lebensjahr, aber mit 90% weitaus am häufigsten zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr auf. Nach der Menopause bzw. nach Kastration können keine neuen Myome mehr entstehen (30). Vorhandene Myome werden in der Postmenopause meist atrophisch und schrumpfen; häufig kommen auch degenerative Sekundärveränderungen im Sinne einer Verhärtung und Verkalkung vor (2, 28, 169).

Die klinische Symptomatik der Erkrankung ist individuell sehr verschieden. Alter, Größe und Lokalisation der Tumoren spielen ebenso eine Rolle wie konstitutionelle Faktoren. 15 - 20% der Myome machen überhaupt keine Beschwerden (169). Dagegen sind Blutungsanomalien bei etwa der Hälfte aller Myomträgerinnen ein charakteristischer Befund. Geradezu typisch ist die verstärkte und verlängerte Regelblutung. Hypermenorrhoeen weisen auf ein intramurales, Menorrhagien und seltener Metrorrhagien auf ein submuköses Myom hin. Als Ursache der Blutungen kann eine glandulär-cystische Hyperplasie mit Follikelpersistenz oder eine mangelhafte Blutstillung infolge der Starre der myomatösen Uteruswand in Frage

kommen. Werden im Verlauf von Metrorrhagien größere Gefäße eröffnet, so führen die dauernden Blutverluste nicht selten zu beträchtlichen Anämien. Bei größeren Myomen klagen die Patientinnen in manchen Fällen über Drucksymptome, Fremdkörpergefühl und Schmerzen.

Von großer Bedeutung ist die Tatsache, daß Myomträgerinnen in erhöhtem Maße eine Sterilität aufweisen (148). Die Prozentzahlen in der Literatur schwanken allerdings ganz erheblich. Ungeklärt ist dabei die Frage, inwieweit die Sterilität auf eine Beeinträchtigung des Endometrium durch submuköse Myome, oder auf eventuelle Begleiterkrankungen - wie z.B. eine Tubenendometriose - zurückzuführen ist.

Formalgenetisch ist nach einer neueren Theorie von H ö r m a n n das Uterusmyom als Form einer "dysraphischen Störung" aufzufassen. Die kausale Genese ist nach wie vor unbekannt.

Zum Verständnis der hormontherapeutischen Maßnahmen ist das Wissen um die trophische Abhängigkeit des Myomwachstums von der Ovarialfunktion von großer Wichtigkeit. Schon die einfache Betrachtung der Häufigkeitskurve der Myomentstehung mit einem deutlichen Gipfel im Praeklimakterium, sowie der Wachstumsstillstand der Myome nach erloschener Ovarialfunktion macht einen derartigen Zusammenhang wahrscheinlich. In der Praemenopause kommt es infolge der ersten ausbleibenden Ovulationen zu einem Abfall des Corpus-Luteum-Hormons und damit zwangsläufig zu einer Dominanz der Östrogene. Demnach ist das Myomwachstum Ausdruck einer Hyperfollikulinie, die auch primär durch eine vermehrte hypophysäre Stimulation der Ovarien oder sekundär durch eine kleincystische Degeneration der Ovarien mit Follikelpersistenz verursacht sein kann. (32, 228). Der um 5 - 7 Jahre verzögerte Eintritt der Menopause bei Myomträgerinnen (83, 97, 100, 169) spricht ebenfalls für eine hyperöstrogene Aktivität der Ovarien.

Da eine Hyperfollikulinie am Myometrium, Endometrium und gesamten Bindegewebe des weiblichen Genitalbereiches ein hyperplastisches Wachstum induziert (228), müssen diese Veränderungen auch bei Myomträgerinnen nachweisbar sein. W i t h e r s p o o n (229) und später T h i e s s e n (204, 205) konnten in fast Dreiviertel ihrer Fälle das Vorhandensein einer glandulär-cystischen Hyperplasie des Endometrium nachweisen, und diese Vermutung dadurch eindeutig bestätigen. Auch wurde bei der Myomatosis uteri eine erhöhte Ausscheidung von Östrogenen und HVL-Hormonen festgestellt. - Umgekehrt gelang es L i p s c h ü t z u. Mitarb. (135, 136, 137, 138), bei Meerschweinchen durch prolongierte Östrogenverabreichung Fibromyome verschiedenster Lokalisation zu erzeugen. Hohe Dosen von Progesteron verhinderten die Myomentstehung.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Entstehung und Wachstum der Myome wahrscheinlich als Ausdruck einer innersekretorischen Störung des Hypophysen-Ovarien-Systems aufzufassen sind. Alle hormonalen Therapieversuche verfolgen den Zweck, dieser endokrinen Dysfunktion entgegenzuwirken.

2. DURCHFÜHRUNG DER HORMONALEN BEHANDLUNG

a. Androgentherapie

Mit der Anwendung androgener Substanzen in der Behandlung des Myoma uteri wurde der Versuch unternommen, über das Zwischenhirn-Hypophysen-System eine Hemmung der Östrogenproduktion in den Ovarien zu erzielen. Schon 1941 schrieb R e i f f e r s c h e i d (171) den Androgenen einen antifibromatösen Effekt zu, der sich an den Myomen günstig auswirken soll. Testosteron

drosselt nach Beobachtungen von A b a r b a n e l (1) die Blutzirkulation am Uterus. Zusätzlich lassen sich mit gegengeschlechtlichen Hormonen die östrogenbedingten, proliferativen Tendenzen an den Erfolgsorganen größtenteils neutralisieren (181 u. a.).

Aus einer Reihe kasuistischer Mitteilungen geht hervor, daß durch die alleinige Verabreichung paradoxer Hormone in beschränktem Umfang durchaus eine Verkleinerung der Tumoren zu erreichen ist (27, 139, 166, 171, 211). Eine vollständige Beseitigung der Myome ist jedoch nicht möglich, da schon unmittelbar nach Absetzen der Medikamente von Seiten der wiedereinsetzenden Ovarialtätigkeit eine erneute Wachstumsinduktion erfolgt.

N e w m a n (159) verordnete 68 Myompatientinnen eine orale Tagesdosis von 10 mg Methyltestosteron und konnte in 53 Fällen (78%) die Menorrhagien beseitigen.

R e i f f e r s c h e i d (171, 172) bevorzugte die parenterale Verabreichung von Testosteronpropionat in einer monatlichen Dosis von 50 - 100 mg über 16 - 24 Monate. 8 vom 9 behandelten Fällen (89%) wiesen teils eine Verkleinerung der Myome, teils eine Blutungsverringerung auf (171). W e n n e r (221) empfahl eine Monatsdosis von 200 - 300 mg in Einzelinjektionen von 2 - 3 mal wöchentlich 25 mg über den ganzen Monat verteilt.

B l e i e r (27) vertrat in einer klinischen Studie die Auffassung, die Gesamtdosis des verabreichten Hormons müsse der jeweiligen Myomgröße angepaßt sein. Dementsprechend injizierte er 70 ausgewählten Myomträgerinnen Testosteronpropionat bzw. Androgen-Depot-Ester in Gesamtdosen zwischen 300 und 1600 mg. Er erzielte nach mehreren Monaten in fast allen Fällen eine Involution der Myome oder eine rasche Blutstillung. Als positiven Begleiteffekt vermerkte er eine Steigerung des Allgemeinbefindens und die Behebung sternokardisch-klimakterischer Beschwerden.

Bei der Applikation wirksamer Androgenmengen sind Virilisierungserscheinungen fast nie zu vermeiden. Die Autoren berichten daher auch über Akne, Libidosteigerung, Stimmveränderungen, Unruhe und Schlaflosigkeit (5, 171 u.a.).

Bei gleichzeitiger Gabe von Progesteron sollen diese Nebenwirkungen weniger stark in Erscheinung treten. B a u e r (16) riet daher dazu, Testoluton oder Testoluton forte, jeweils eine Ampulle pro Tag vom 18. bis 20. Zyklustag, über mindestens drei Zyklen intramuskulär zu verabreichen. 1 ccm dieses Kombinationspräparates enthält neben 15 mg (25 mg) Testosteronpropionat auch 10 mg Progesteron.

Seitdem sich gezeigt hat, daß Gestagene ein geeigneteres therapeutisches Mittel darstellen, ist man in der Myombehandlung fast gänzlich von den Androgenen abgekommen. Ihre Anwendung ist nur noch in Sonderfällen gerechtfertigt, z.B. in Kombination mit Progesteron bei schlechter Verträglichkeit oraler Progestagene.

b. Therapie mit Gestagenen und Östrogen-Gestagen-Kombinationen

Das Corpus-Luteum-Hormon hat ähnlich antifibromatöse und anti-gonadotrope Eigenschaften wie die Androgene (135, 171). Mit der Hemmung der Ovarialfunktion durch die Zufuhr von Gestagenen läßt sich somit auch das östrogenbedingte hyperplastische Wachstum an Epithel, Bindegewebe und Muskulatur des Uterus weitgehend verhindern. - Grundsätzlich werden bei der Gestagenmedikation zwei Ziele verfolgt. Erstens soll durch den antiöstrogenen und antifibromatösen Effekt das Myomwachstum für die Dauer der Behandlung aufgehalten, und wenn möglich eine Größenabnahme der Tumoren bewirkt werden. K a i s e r (100) stellte zweifelsfrei fest, daß die epithelialen und mesenchymalen An-

teile der Funktionalis unter dem Einfluß von Gestagenen praktisch keine Mitosen mehr aufweisen. Diese proliferationshemmende Wirkung des Hormons macht den vielfach beschriebenen Wachstumsstillstand von Myomen unter der Gestagentherapie erst verständlich (36 u.a.). Zweitens ist die Beseitigung von Menstruationsbeschwerden durch Abschwächung und Normalisierung der Regelblutungsstärke von nicht minder großer therapeutischer Bedeutung. Wie im Kapitel Endometriose bereits ausführlich besprochen, führt jede länger als 14 Tage dauernde Gestagenzufuhr zu einer Atrophie des Endometrium mit Reduktion der drüsigen Gewebelemente.

Je nach Symptomatik und beabsichtigter Wirkung stehen in der Gestagenbehandlung der Myomatosis uteri heute eine ganze Anzahl verschiedener Präparate und Verordnungsweisen zur Auswahl.

Die ersten Untersucher erzielten bereits Anfang der Vierzigerjahre beachtliche Resultate, obwohl sie nur über das schwach und begrenzt wirksame Progesteron verfügten. G o o d m a n (69) behandelte 7 Patientinnen mit einer wöchentlichen Dosis von 30 bis 70 mg Progesteron i.m. und konnte bei allen nach kurzer Zeit eine Größenabnahme der Tumorknoten bzw. des Uterus feststellen. Ähnlich optimistisch lauteten die Berichte von T h i e s e n (204, 205), der Progesteron in Form der Kristallsuspension Lutocylin, 50 - 100 mg pro Zyklus, intramuskulär verabreichte. Klimakterischen Patientinnen injizierte er pro Zyklus 50 mg Progesteron kombiniert mit 50 mg Testosteron, im Praeklimakterium in gleicher Weise jeweils 50 - 100 mg.

In neuerer Zeit haben zahlreiche halbsynthetische Stoffe mit starker progestativer Aktivität therapeutische Bedeutung erlangt. So kommen z.B. wie bei der Endometriosetherapie orale Progestagene auch bei der Behandlung der Myomatosis uteri als Dauertherapie in Betracht. Bewährte Präparate sind Orgametril, 5 mg/Tag, Primolut-Nor, 5 mg/Tag und Gestafortin, 2 mg/Tag. Die Tabletteneinnahme beginnt an einem 5. Zyklustag; bei Durchbruchblutungen wird die Tagesdosis kurzfristig erhöht (60, 162, 202).

In den Jahren 1958/60 überprüften K a i s e r und F i n k (97) (61, 100) die therapeutische Wirksamkeit oraler Nortestosteronverbindungen. Die Studie umfaßt 92 Myomträgerinnen unter besonderer Berücksichtigung der individuellen Blutungssymptome. Die Behandlung wurde zyklisch durchgeführt und erfolgte auf Grund von verstärkten und verlängerten Periodenblutungen, Dysmenorrhoeen sowie typischen klimakterischen Blutungen. - Lagen klimakterische Blutungen auf der Basis einer Follikelpersistenz vor, so wurde Äthinylnortestosteronazetat zusammen mit Äthinyl-Östradiol verabreicht. In der Absicht einen biphasischen Zyklus zu imitieren, erhielten die Patientinnen 10 Tage lang täglich 3 Tabletten Primosiston, wodurch gleichzeitig ein 10 - 12 tägliches blutungsfreies Intervall erzeugt wurde. Das hyperplastische Endometrium reagierte prompt im Sinne einer praedezipualen Stromaumwandlung und einer Abflachung des Drüsenepithels. - Litten die Myompatientinnen unter verstärkten und zu häufigen Periodenblutungen, so erhielten sie vom 18. bis 25. Zyklustag täglich 10 bis 15 mg Äthinylnortestosteron oder 6 - 8 mg Äthinylnortestosteronazetat, in manchen Fällen auch täglich 2 Tabletten Primosiston. Eine Abschwächung der Blutungsstärke und eine Normalisierung der Zykluslänge waren regelmäßig die Folge.

Diesmal war das Endometrium praemenstruell sekretorisch transformiert und wies eine zystische Erweiterung der Drüsenlumina auf. - Bei schweren Hyper- und Dysmenorrhoeen wurde durch die tägliche Gabe von 10 - 15 mg Äthinylnortestosteronazetat vom 6. bis 25. Zyklustag die Östrogenstimulierung während des gesamten Zyklusverlaufes unterdrückt, und damit meist auch eine Besserung der Beschwerden erreicht. Das histologische Bild zeigte praemenstruell eine praktisch funktionslose Schleimhaut. - In allen aufgeführten Fällen wurde vom 18. - 25. Tag nach dem Einsetzen der menstruationsähnlichen Blutung eine Rezidivprohylaxe mit täglich 5 mg Äthinylnortestosteron angeschlossen. - Insgesamt war die Behandlung 75 mal erfolgreich im Sinne einer Regulierung der Blutungsanomalien und einer Wachstumshemmung der Tumoren. Die 14 Therapieversager sind wahrscheinlich auf eine

mangelnde hormonale Ansprechbarkeit druckatrophischer Schleimhautbezirke über submukösen Myomknoten zurückzuführen.

Die von K a i s e r und F i n k vorgestellten Behandlungsvariationen zeigen eindrucksvoll, wie notwendig es ist, Dauer und Zeitpunkt der Hormonmedikation sorgfältig auf den speziellen Befund jeder einzelnen Myompatientin abzustimmen.

Zu höchst vielversprechenden Resultaten kam auch G o l d z i e h e r (68) im Jahre 1966 nach der Durchführung kurzer, hochdosierter Stoßbehandlungen mit dem Gestagen Medrogestone (6,17 - dimethyl - Δ^6 - progesteron). Er verabreichte die Substanz in einer Tagesdosis von 25 mg an 46 Patientinnen mit Uterus myomatosus, die für eine baldige Operation vorgesehen waren. Die eine Hälfte der Patientinnen erhielt das Medikament zwei Wochen, die andere drei Wochen lang. Nach erfolgter Hysterektomie ergab die histologische Untersuchung in allen Fällen ausgeprägte degenerative Veränderungen ähnlich denen, wie sie gegen Schwangerschaftsende zu beobachten sind. Besonders auffallend war eine intensive Fibrosierung und Hyalinisierung des Gewebes. Am deutlichsten war der Effekt bei der Gruppe nachweisbar, die über drei Wochen behandelt worden war. - Zum Vergleich verabreichte G o l d z i e h e r einem Kollektiv von 14 Myompatientinnen ein bis drei Monate lang täglich 2 mg östrogenfreies Norethindrone. Diese niedrige Dosis entspricht ungefähr der bei den oralen Antikonzeptiva gebräuchlichen Gestagenmenge. Bei der darauffolgenden histologischen Inspektion wurde in dieser Gruppe keine der oben angeführten Veränderungen an den Myomen festgestellt.

Weitere Kurzberichte finden sich nur ganz vereinzelt im Schrifttum (36, 157).

Mit der Anwendung von Östrogen-Gestagen-Präparaten in Form der handelsüblichen Ovulationshemmer kann man sich die blutungsregulierenden und die Blutungsstärke vermindernenden Eigenschaften dieser Medikamente zunutze machen. Bekanntlich entsteht unter

dem Einfluß der Antikonzeptiva am Endometrium, Myometrium und Gefäßbindegewebe schon zu Beginn des Zyklus eine gestagengeprägte Phase mit verringertem Schleimhautaufbau (104). Wenige Tage nach der letzten Tabletteneinnahme folgt eine abgeschwächte Entzugsblutung. Vom 5. - 24. Zyklustag wird täglich eine Tablette verabreicht (60, 78, 100, 102).

Im Rahmen der Myomtherapie ist gelegentlich eine Verschiebung der Regelblutung erwünscht, z.B. zur Operationsvorbereitung oder zur Anämiebekämpfung. U f e r (212) empfiehlt hier die Anwendung des Kombinationspräparates Primosiston. Soll die Menstruation nur einige Tage unterdrückt werden, so wird drei Tage vor dem vermuteten Regeltermin eine Ampulle intramuskulär injiziert. Ist ein Blutungsaufschub über längere Zeit notwendig, so wird Primosiston oral verabreicht, und zwar vom 25. Zyklustag an ein bis zwei Wochen lang jeweils täglich 3 Tabletten.

Es sei hier noch einmal daran erinnert, daß im Schrifttum häufig über ein verstärktes Wachstum von Fibromyomen, - gelegentlich gefolgt von einer sogenannten "roten Degeneration", - im Verlauf einer hormonalen Scheinschwangerschaft durch Östrogen-Gestagen-Kombinationen berichtet wird (7, 129, 153, 178). Der ungünstige Effekt wird meist der Östrogenkomponente zugeschrieben. Beobachtungen dieser Art betreffen aber ausschließlich Patientinnen, die einer hochdosierten Dauertherapie nach der Bostoner Methode unterzogen wurden. Bei den hier beschriebenen niedrig dosierten und meist zyklischen Behandlungsvorschriften ist das Risiko einer Wachstumsstimulation der Myome außerordentlich gering. Vorsichtshalber sollten jedoch regelmäßige gynäkologische Kontrolluntersuchungen vorgenommen werden (78).

3. DISKUSSION DER ERGEBNISSE, LITERATURKRITIK UND INDIKATIONEN

Im Verlauf der bisherigen Erläuterungen wurden die Zusammenhänge zwischen Myomwachstum und Ovarialfunktion beschrieben, und im Anschluß daran anhand der gesammelten Literaturbeiträge die in Frage kommenden hormonalen Therapiemaßnahmen geschildert. Auf den Versuch eines statistischen Vergleiches der Ergebnisse wurde von vornherein verzichtet. Viele der angeführten Autoren begnügen sich nämlich mit empirischen Äußerungen und allgemein gehaltenen Dosierungsempfehlungen, während die wenigen kasuistischen Veröffentlichungen nur relativ kleine Patientenserien enthalten. Für diese Arbeiten gelten im wesentlichen die früher schon mehrfach gemachten Einschränkungen. Mängel in der organisatorischen Planung der Therapieprogramme und individuelle Unterschiede in der didaktischen Auswertung ihrer Resultate lassen keine endgültigen statistischen Schlußfolgerungen zu.

Die bisher durchgeführte Hormonbehandlung ist eine kausale Therapie, d.h. es wird versucht, mit geeigneten Medikamenten die als ursächlich erkannte und in der praeklimakterischen Phase besonders ausgeprägte Dominanz der Östrogene zu durchbrechen. Die oftmals schwerleidenden Patientinnen messen den Behandlungserfolg in erster Linie an der Beseitigung ihrer subjektiv empfundenen Beschwerden. Von großer praktischer Bedeutung ist jedoch auch der gleichzeitig eintretende Wachstumsstillstand der Tumoren.

Auf Grund der Erfahrungen vieler Mitteleiler kann kein Zweifel daran bestehen, daß Therapieergebnisse der obengenannten Art sowohl mit Androgenen, als auch mit Gestagenen oder Östrogen-Gestagen-Kombinationen möglich sind. Allerdings ist die Aktivität dieser Substanzen im Gesamtorganismus und an den Erfolgsorganen sehr verschieden.

Die Androgene entfalten ihre Wirkung wahrscheinlich vorwiegend über eine Hemmung der HVL-Tätigkeit, wodurch eine Drosselung der östrogenen Ovarialfunktion erreicht wird. Jedoch erlaubt die drohende Virilisierung der Patientinnen nur eine sehr zurückhaltende und damit wenig effektive Dosierung. Dies ist auch der Grund, warum sich die kontrase sexuelle Therapie bei der Myomatosis uteri bis heute kaum durchsetzen konnte.

Die Gestagene dagegen spielen sich besonders wegen ihrer ausgeprägten antiproliferativen und antifibromatösen Wirksamkeit immer mehr in den Vordergrund. Obendrein lassen sie sich bei der Behebung von Blutungsstörungen mit erheblicher Variationsbreite einsetzen. Ihr Anwendungsbereich erstreckt sich über nahezu alle mit der Myomatosis uteri vergesellschafteten Zyklusanomalien.

Bei der Erstellung eines Behandlungsplanes ist es zweckmäßig, im Sinne der Empfehlungen von K a i s e r zu verfahren. Es sollte dabei unter Berücksichtigung von Art und Schweregrad des pathologischen Befundes in einer bestimmten Reihenfolge vorgegangen werden. Sind die Beschwerden geringgradig, so genügt meist die zyklische praemenstruelle Verordnung eines der bewährten Progestagene. Erst wenn sich diese als nicht ausreichend erweisen, bzw. wenn von vorneherein ein schwereres Zustandsbild vorliegt, können einschneidendere Maßnahmen ergriffen werden. In solchen Fällen käme eine Hormonzufuhr im gesamten Intermenstrum oder die noch massivere Dauermedikation in Betracht. Eine anschließende Rezidivprophylaxe sollte Bestandteil jeder konsequent durchgeführten hormonalen Behandlung sein.

Die kritische Betrachtung der Therapieresultate im Schrifttum hat unmißverständlich gezeigt, daß mit den herkömmlichen konservativen Mitteln bestenfalls ein symptomatischer Erfolg erwartet werden darf. Außer einer gewissen Involution der Tumoren, die im Palpationsbefund mit einem Uterusverkleinerung

einhergeht, liessen sich bisher destruktive Veränderungen nach Hormonapplikation nicht eindeutig nachweisen. Möglicherweise bildet hier das Medrogestone eine Ausnahme, von dem berichtet wird, es sei imstande, am myomatösen Gewebe ausgeprägte Nekrobiosen bei gleichzeitig fortschreitender Fibrosierung und Hyalinisierung hervorzurufen. Obwohl nur die Erfahrungen eines Einzelmitteilers vorliegen (68), sollte das Medikament daher nicht in Vergessenheit geraten und eventuell auf breiterer Basis erprobt werden. Es ist keineswegs auszuschliessen, daß in der Zukunft weitere synthetische Gestagene gefunden werden, die sich gerade in dieser Hinsicht durch eine hohe spezifische Wirksamkeit auszeichnen.

Innerhalb der Gesamttherapie der Myomatosis uteri ist die hormonale Behandlung nur von relativ untergeordneter Bedeutung. Die Operation ist - abgesehen von der Röntgenkastration - nach wie vor die sicherste kurative Maßnahme. Während die schonende Ausschälung einzelner Myomknoten neben einer schnellen und nachhaltigen Heilung oft auch die ersehnte Schwangerschaft zur Folge hat, wird bei ausgedehnten Prozessen die Uterusexstirpation manchmal unvermeidlich sein. Jedoch haben in neuerer Zeit dank des Einsatzes der Gestagene Radiumeinlagen und sonstige radikale Eingriffe zugunsten einer konservativeren Myomtherapie abgenommen (97, 98).

Die Hormonbehandlung ist insbesondere bei jungen Frauen inmitten der Geschlechtsreife problematisch, da nach jedem Absetzen der Therapie ein erneuter Proliferationsreiz von seiten der Ovarien erfolgt. Eine langfristige Hemmung des Größenwachstums der Tumoren wäre nur durch eine über viele Jahre dauernde ärztliche Betreuung und Behandlung zu erreichen, also durch ein ebenso kostspieliges wie unbefriedigendes Verfahren. Soweit sie operabel sind, sollten junge Frauen daher besser der Operation zugeführt werden, besonders wenn bei myombedingter Sterilität ein dringender Kinderwunsch besteht.

Patientinnen dagegen, bei denen auf Grund ihres Alters mit einem baldigen Eintritt der Menopause gerechnet wird, lassen sich meist ohne Schwierigkeiten unter Vermeidung der Operation in das Klimakterium überführen. Vorausgesetzt, die Myome sind nicht über faustgroß und die Blutungen sind beherrschbar, sollten hier hormonale Therapieversuche immer den Vorrang haben.

Zusammenfassend läßt sich somit der Einsatzbereich der Hormone wie folgt abgrenzen (27, 79, 159, 212, 213 u.a.).

Die Hormonbehandlung gilt als nicht indiziert:

- bei sehr großen Myomen,
- bei sehr starken Schmerzen,
- bei schnellem Tumorwachstum und unsicherer Diagnose (Sarkomverdacht),
- bei starken Anämien, wenn Operabilität besteht,
- bei Myom und Gravidität,
- bei Myom und Karzinom,
- bei Kinderwunsch operationsfähiger junger Frauen, wenn die Sterilitätsursache myombedingt ist.

Die Hormonbehandlung kommt demnach in Frage:

- zur operationslosen Überführung älterer, praemenopausaler Myompatientinnen in das Klimakterium,
- bei Operationsunfähigkeit wegen Adipositas, Hypertonie, Vitium cordis, etc.,
- in der Anämiebekämpfung als praeoperative Überbrückungsmaßnahme,
- zur Verschiebung des Regeleintrittes über einen Operationstermin hinaus.

Bevor im Einzelfall über die Wahl des erfolgversprechendsten therapeutischen Mittels entschieden wird, ist es notwendig, alle Befunde und Symptome in Hinblick auf Alter und Zustand der Patientin gegeneinander abzuwägen. Kann man sich danach zu einer konservativen Behandlung entschließen, so sollte eine flexibel gehandhabte Gestagenmedikation die dominierende Maßnahme sein. Mit Hilfe ihrer breitgefächerten Anwendungsmöglichkeiten bietet sie dem Arzt die besten Chancen, Myomträgerinnen von ihren quälenden Regelblutungsstörungen und Schmerzen zu befreien.

M A S T O P A T H I E

1. ALLEGEMEINES ZUR PATHOLOGIE, SYMPTOMATOLOGIE UND ÄTIOLOGIE

Seit dem Ende des vorigen Jahrhunderts finden sich im Schrifttum unter nahezu 50 Synonyma zahllose Hinweise auf eine eigenartige tumorähnliche Erkrankung der Mammæ. Heute gilt es als sicher, daß es sich bei den beschriebenen Brustdrüsenveränderungen um quantitativ und qualitativ verschiedene Zwischenstadien und Variationen eines ätiologisch einheitlich aufzufassenden Geschehens handelt. Das Krankheitsbild wird daher am besten mit dem Oberbegriff "Mastopathie" umrissen, wenngleich im deutschen und anglo-amerikanischen Sprachbereich auch die Bezeichnungen "Mastopathia cystica fibrosa", "Mastopathia chronica cystica" oder "Chronic cystic mastitis" ge-läufig sind. Allen Formen gemeinsam ist ein histologisches Bild, in dem in unterschiedlich starker Ausprägung eine Fibromatose des inter- und intralobulären Bindegewebes, eine zystische Entartung infolge atypischer Drüsen- und Milchgangswucherungen und epitheliale Hyperplasien vorherrschend sind (120). Pathologisch-anatomisch ist die Mastopathie demnach durch drei Gewebsveränderungen charakterisiert. (185):

Involutionerscheinungen,
Umbildungsvorgänge (Metaplasien),
Proliferative Prozesse (Hyperplasien mit und ohne
Übergang zu echter Geschwulstbildung).

Stehen bei fehlenden Zysten Bindegewebsvermehrung und Epithelwucherungen im Vordergrund, so spricht man von Adenomatose.

Die Mastopathie macht 33 - 50% aller benignen Brustdrüsenerkrankungen aus und tritt nur in der Geschlechtsreife auf.

Das Häufigkeitsmaximum des Erstbefalls liegt zwischen dem 37. und 45. Lebensjahr. Das Leiden weist eine deutliche Progre-

dienz auf. Während Frühformen meist umschrieben sind, überwiegen um die Mitte des fünften Lebensjahrzehntes schwere Formen mit papillomatösen und oft atypischen Gewebswucherungen. Anfangs des sechsten Lebensjahrzehntes häufen sich die Fälle von Mastopathie kombiniert mit Mammakarzinom (185).

Die drei klinischen Hauptsymptome der Mastopathie sind:

Knotenbildung und Verhärtung,
Schmerzen (praemenstruell verstärkt),
pathologische Sekretion.

Je nach Schweregrad der Erkrankung ergibt der Tastbefund eine gleichmäßige schwielige Verhärtung (Fibromatose, Kuchenbrust), körnige bis kugelige Zysten (Schrotbeutel- bzw. Kugelbeutel-mamma) oder größere Knoten und Verdickungen (119).

Grundsätzlich kann der tumoröse Prozess umschrieben oder diffus sein und eine oder beide Brüste bzw. eine oder mehrere Quadranten einbeziehen. Bezeichnenderweise ist jedoch wie beim Mammakarzinom der äußere, ober Quadrant der linken Brust statistisch am häufigsten befallen. Dieser Umstand lenkt die Aufmerksamkeit auf die lange Zeit heiß umstrittene Frage nach einer möglichen Folgebeziehung zwischen Mastopathie und Mammakarzinom. Einzelne Untersucher glaubten, in 0,8 - 80% der Fälle aus der Beobachtung ihrer Krankengeschichten einen solchen Zusammenhang ableiten zu können, während andere Autoren heftig widersprachen (55). Heute dürfte sich wohl allgemein die Auffassung durchgesetzt haben (17, 120), daß manche Formen der Mastopathie - besonders wenn sie mit proliferativen Epithelprozessen einhergehen - eine echte Praeakanzerose darstellen. Umfangreiche Statistiken aus neuerer Zeit bestätigen diese Vermutung.

Ätiologisch ist die Entstehung der Mastopathie Ausdruck eines gestörten hormonalen Gleichgewichtes. Inwieweit mechanische Ursachen, konstitutionelle Faktoren und eine mögliche spezifische

Gewebsdisposition mitbeteiligt sind, ist ungeklärt. Zwar bestand schon sehr frühzeitig an der Tatsache einer hormonalen Pathogenese des Krankheitsprozesses kaum mehr ein Zweifel, jedoch entbrannten um den genauen Charakter der verantwortlichen endokrinen Dysfunktion heftige Diskussionen. Alle Bemühungen, das veränderte hormonale Milieu der Patientin exakt zu beschreiben, scheiterten nicht zuletzt auf Grund der damals noch recht unausgereiften analytischen Methoden. In den Anfängen der Hormonära liessen die lückenhaften und widersprüchlichen Ergebnisse der Tierexperimente und Urinuntersuchungen genügend Spielraum für hypothetische Lehrmeinungen und mangelhaft begründete Therapieversuche.

Als einer der ersten erkannte C o p e l a n d (43) als entscheidenden pathogenetischen Faktor ein quantitatives Übergewicht des Follikelhormons gegenüber dem Corpus-Luteum-Hormon. Allerdings konnte er die Frage nicht beantworten, ob eine relative Überproduktion östrogenen Hormone oder eine relative Unterfunktion des Corpus-Luteum Ursache der Mastopathiebildung sei. Möglicherweise liegt auch eine gleichzeitige Funktionsstörung der beiden Hormone vor (220). C o p e l a n d kam mit seiner Theorie den heutigen Vorstellungen jedenfalls sehr nahe. Man nimmt gegenwärtig an, daß eine vermehrte oder zu lange anhaltende Follikelhormonproduktion die postmenstruelle Rückbildung der normalerweise periodisch auftretenden physiologischen (54) Brustdrüsenveränderungen verhindert. Eine praemenstruelle Hyperämie mit Ödematisierung und Lymphstauung sind der erste Ausdruck einer Steigerung des Prozesses ins Pathologische (185).

Eine ganze Reihe von Beobachtungen spricht für eine derartige jahrelange Verschiebung des Hormongleichgewichtes im Zyklus zugunsten einer vermehrten Aktivität des Follikelhormons. So fand sich bei der Bestimmung der Harnsterioide mastopathiekranker Frauen auffallend häufig eine erhöhte Östron- und Östradiolfraktion (13, 183 u.a.). Diese beiden Stoffe haben unter den

Östrogenen den stärksten proliferativen Effekt. Allerdings ergaben die Laborbefunde anderer Autoren keine Anzeichen für eine Hyperfollikulinie (167 u.a.). - In Mäuseversuchen wurde mehrfach nachgewiesen, daß es durch kontinuierliche Follikelhormonzufuhr möglich ist, zumindest mastopathieähnliche Mammatumoren zu erzeugen. Analog dazu können Östrogene in der bei der Prostatakarzinombehandlung üblichen Dosierung beim Manne das verwandte Krankheitsbild der Gynäkomastie hervorrufen (154, 184). - Bedeutungsvoll ist auch der Umstand, daß die Kurve der schweren Mastopathieformen genau in dem Lebensabschnitt der Frau ihr Häufigkeitsmaximum aufweist, in dem die Progesteronbildung in den Ovarien stark nachläßt, nämlich zu Anfang des 5. Dezenniums (104).

Sicherlich reichen die angeführten Befunde nicht aus, um die der Mastopathie zugrundeliegende Störung des Hormonhaushaltes bis ins einzelne zu erklären. Sie lassen jedoch den Schluß zu, daß nach dem derzeitigen Wissensstand eine sinnvolle Hormonbehandlung nur in antiöstrogenen bzw. antiproliferativen Maßnahmen bestehen kann.

2. DURCHFÜHRUNG DER HORMONALEN THERAPIE

a. (Östrogentherapie)

Die Überschrift zu diesem Kapitel wurde eingeklammert, um vornehmeherein zu dokumentieren, daß eine kausale Therapie der Erkrankung mit Östrogenen Substanzen nach heutiger Auffassung keinerlei Berechtigung mehr hat. Sie ist nur noch von historischem Interesse und soll daher der Vollständigkeit halber kurz abgehandelt werden.

Die Mastopathiebehandlung mit Follikelhormonen geht zurück auf eine Zeit, in der noch recht unklare Vorstellungen über die ätiologischen Ursachen der Erkrankung herrschten. Anfangs der Dreißigerjahre war die Mehrzahl der Untersucher zu der Überzeugung gelangt, der Mastopathieentstehung müsse eine mangelnde Follikelhormonproduktion zugrunde liegen. Folgerichtig propagierten sie eine Art Substitutionstherapie mit Östrogenen Substanzen in verschiedenartigster Form. Zur Anwendung kam Follikelhormon allein (11, 23, 24, 34, 44, 46, 47, 48, 49, 65, 70, 89, 131, 133, 134, 140, 155, 176, 190, 196, 197, 198, 203, 216, 217, 218, 219, 222, u.a.), oder in Kombination mit Antithyreoidin (41, 128) in unterschiedlicher Dosierung und Applikationsweise. Die Literaturbeiträge sind empirisch begründet und basieren ausschließlich auf hypothetischen Überlegungen, die der massiven Kritik aus neuerer Zeit nicht standhalten können. Es sei daher gestattet, auf eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Arbeiten zu verzichten, und auf das Standardwerk von K o n j e t z n y (120) aus dem Jahre 1954 zu verweisen, der dem älteren Schrifttum ein ausführliches Kapitel gewidmet hat.

Insgesamt waren die mit der Verordnung von Östrogenen erzielten Erfolge meist von kurzer Dauer im Sinne einer vorübergehenden Erweichung indurierter Drüsenbezirke bei gleichzeitiger Linderung des schmerzhaften Kongestionszustandes. Nur das pathologisch-hyperplastische interlobuläre Bindegewebe war positiv

ansprechbar, während intrakanalikuläre Epithelproliferationen und zystische Bereiche unbeeinflusst blieben.

Geht man von der Voraussetzung aus, daß ein relativer Hyperöst-rinismus Ursache der Mastopathieentstehung ist, so erscheinen günstige Therapieergebnisse nach Follikelhormonmedikation paradox und schwer verständlich. A s t w o o d und G e s c h i c k - t e r (10) sind der Meinung, daß eine Östrogenzufuhr die Persistenz des Corpus-Luteum in der zweiten Zyklushälfte verlängern kann. Die gesteigerte Progesteronproduktion soll in der Folge die Östrogenbedingte Proliferation rückwirkend dämpfen. Obwohl die Möglichkeit eines derartigen indirekten Östrogeneffektes durch Pregnandiolbestimmungen experimentell nachgewiesen wurde, vermag diese Erklärung für den Regelfall doch nicht zu befriedigen. Eine Anzahl von Berichterstattern beobachtete nämlich im Gegensatz dazu eine deutliche Verschlechterung des Leidens nach Follikelhormonverabreichung (77, u.a.).

b. Androgentherapie

In den Jahren 1947 - 49 häuften sich in der Weltliteratur die Mitteilungen über eine neue Art der Mastopathiebehandlung mit männlichen Sexualhormonen, die sich sehr bald gegenüber der Östrogenbehandlung durchsetzen sollte. Die Androgentherapie ließ sich weitaus logischer begründen und lieferte besonders in leichten und mittelschweren Fällen so brauchbare Resultate, daß auch heute noch gern auf sie zurückgegriffen wird. Das Wissen um die antiproliferative und hypophysenhemmende Potenz androgener Substanzen eröffnete den Hormonforschern erstmals eine Möglichkeit, gezielt gegen die hyperöstrogene Dauerproliferation an den Brustdrüsen vorzugehen.

In der TABELLE 9 werden die Dosierungsvorschläge derjenigen Autoren vorgestellt, die diesen Weg beschriften.

TABELLE 9:

Behandlungsvorschriften zur Therapie der Mastopathie mit Androgenen

DESMAREST u. CAPITAIN (52)	<u>Testosteronpropionat</u> (intramuskulär) 20 mg/Zyklus. 2 x wöchentlich 10 mg jeweils zwischen dem 8. und 20. Zyklustag. Beginnend 2 - 3 Tage vor Einsetzen der Beschwerden bis 2 Tage vor Menstruationsbeginn alle 24 - 48 Stunden einmal 5 - 10 mg i.m. über mehrere Monate. Insgesamt ca. 50 - 200 mg/Zyklus (In einigen Fällen wurde das Schema leicht modifiziert).
TAILHEFER (202)	
AMAAKI (4)	
AUDIT (12)	
BAUMGARTNER u. STAMM (18)	
BENDER (21)	
EVELBAUER (58)	
GESCHICKTER (65)	
GRAULICH (72)	
KASTRUP (109)	
KÖNIG (117)	
LERIC (130)	
MIGLIAVACCA (151)	
SPENCE (199)	
STAHL (200)	
TURPAULT (210)	
WENNER (220)	
LOESER (139)	12x100 mg innerhalb von 3-4 Wochen.
ELERT (57)	<u>Testosteronpropionat</u> (intramammär) 25 mg alle 2-3 Tage, später seltener.
GESCHICKTER (65, 66)	<u>Testosteron</u> (lokal) 2 mg pro Gramm eines alkoholischen oder öligen Lösungsmittels als lokale Einreibung.
KAISER (104)	<u>Methyltestosteron</u> 5 mg/Tag vom 5.-25. Zyklustag bukkal
SAITO (180)	<u>19-nortestosteron-propionat</u>
AMAAKI (4)	<u>19-nortestosteron-furan-propionat</u>
IZUO (93)	
MASUDA (145, 146)	<u>2-methyl-dehydro-testosteron</u>
SOOST (195)	<u>Notandron</u> (=Methylandrostendiol-diönanthoylazetat). 100-150 mg/Zyklus Depot- i.m.
IZUO (94)	<u>Dromostanolone-propionate</u> (=2-methyl-dehydrotestosteron-propionat) 12,5 - 100 mg/Woche über 1 Monat, bei Bedarf länger.

Lange Zeit war Testosteronpropionat das bevorzugte Medikament. Meist wurde es - beginnend einige Tage vor dem Einsetzen der zu erwarteten Beschwerden - in ein- bis mehrtägigen Abständen, portionsweise über die zweite Zyklushälfte verteilt, intramuskulär injiziert. Bei Bedarf wurde die Behandlung über mehrere Wochen ausgedehnt oder mehrmals zyklisch wiederholt. Die Dosis war entsprechend dem Schweregrad der Schmerzen bzw. des örtlichen Befundes variabel (4, 12, 18, 21, 52, 58, 65, 72, 109, 117, 130, 139, 151, 199, 200, 202, 210, 220). In Einzelfällen wurden Gesamtdosen bis zu 25000 mg i.m. verabreicht (200).

Neben der intramuskulären Applikationsweise empfiehlt G e s c h i c k t e r (65, 66) die lokale Einreibung der erkrankten Brust mit einer alkoholischen oder öligen Testosteronlösung, während L o e s e r (139) u.a. auch subcutane Implantate verwendete.

E l e r t (57) erprobte die Wirkung intramammärer Injektionen in einer Dosis von 25 mg alle zwei bis drei Tage. Nach seinen Erfahrungen scheint diese Applikationsform bei umschriebenen Tumorknoten vergleichsweise schneller zum Erfolg zu führen als die bei diffusen Prozessen sonst übliche parenterale oder bukkale Verabreichung.

Subjektive Remissionen im Sinne einer Beseitigung der Schmerzzustände lassen sich mit Testosteronpropionat in 77,3 % erzielen. Dieser Hundertsatz errechnet sich aus einem Kollektiv von 119 behandelten Mastopathieträgerinnen (21, 109, 199, 202, 210). Einzelmitteilungen zufolge liegt die Quote objektiv nachgewiesener Tumorverkleinerungen bei 52 % (4) bzw. 66 % (199).

Für eine orale Verabreichung in Tablettenform kommt das Methyltestosteron in Frage. Im allgemeinen ist eine tägliche Einnahme von 5 mg, jeweils vom 5. - 25. Zyklustag, ausreichend (104).

Seit einiger Zeit stehen noch kompliziertere androgenwirksame

Steroidverbindungen für die Mastopathiebehandlung zur Auswahl. Besondere Beachtung verdient dabei das Dromostanolone-propionat, eine Substanz, mit der I z u o (94) bei 38 Patientinnen die überraschend hohe objektive und subjektive Besserungsquote von 90 - 100 % erzielte. Die wöchentliche Dosis betrug 12,5 - 100 mg bei einer Behandlungsdauer von mindestens einem Monat. Die registrierten Tumorverkleinerungen waren proportional zur Höhe der Androgendosis.

Von einigen anderen synthetischen Testosteronabkömmlingen, die ebenfalls in Japan erprobt wurden, sind nur die Remissionsquoten, nicht aber die Dosierungen bekannt. Nach A m a a k i (4) führte die Anwendung von 19-nortestosteron-furan-propionat in 63 %, nach I z u o (93) in 45 % der Fälle zu einer teilweisen Rückbildung der Knoten. Mit 19-nortestosteron-propionat kam es nach S a i t o (180) in 90 %, mit 2-methyl-dehydro-testosteron nach M a s u d a (145, 146) in 54,9 % zu objektivierbaren Tumorverkleinerungen.

S o o s t (195) konnte mit der zyklischen Depotinjektion von Notandron die Schmerzen seiner Patientinnen zeitweise lindern.

Zweifelloos wird sich der Versuch, mit Androgenen über eine Dämpfung der HVL-Funktion die pathologisch gesteigerten Östrogeneffekte abzuschwächen, in einem hohen Prozentsatz der Fälle lohnen. Obwohl schwere Zustandsbilder mit irreversiblen Umbauprozessen des Brustgewebes nicht mehr beeinflussbar sind, ist doch mit einer symptomatischen Besserung oft schon viel gewonnen. Echte Heilerfolge sind dagegen in den Anfangsstadien der Mastopathie durchaus möglich. Bei der Behandlung sollte unter allen Umständen darauf geachtet werden, eine Virilisierung durch überhöhte Androgendosen zu vermeiden.

c. Therapie mit Gestagenen und Östrogen-Gestagen-Kombinationen

Wie bei vielen gynäkologischen Indikationen beginnt sich in jüngster Zeit auch auf dem Sektor der Mastopathiebehandlung ein Wechsel zugunsten der Gestagene anzubahnen. Durch die Zufuhr gestagener Substanzen wird der Versuch gemacht, die Sekretionsphase des Zyklus bzw. das gesamte Intermenstrum zu substituieren, und mit Hilfe ihres ausgeprägten proliferationshemmenden Effektes das relative, östrogene Übergewicht zu egalisieren. Die Überlegenheit dieser Medikation gegenüber älteren hormontherapeutischen Methoden ist gekennzeichnet durch überzeugende Ergebnisse bei problemloser und meist oraler Einnahme.

Der erste Hinweis einer Anwendung von Progesteron bei Mastodynie stammt von G e s c h i c k t e r (66). In Übereinstimmung mit vielen Klinikern war er dabei der Ansicht, daß eine im Praemenstrum regelmäßig auftretende, extrem schmerzhaft Spannung und Schwellung der Mammæ eine typische Frühform der Mastopathie darstelle. Als ursächliche hormonale Störung hielt er, gemessen an der Pregnandiolausscheidung im Urin, eine Unterfunktion des Corpus-Luteum für erwiesen. Schon die geringe Gesamtdosis von 20 - 60 mg Progesteron in Öl - verabreicht innerhalb von 2 Monaten während der zweiten Zyklusphase - führte in allen zehn Fällen zu baldiger Beschwerdefreiheit. Bei anderen Patientinnen, die zur gleichen Zeit mit Androgenen oder Östrogenen behandelt wurden, waren die Resultate erheblich schlechter.

Angeregt von dieser ermutigenden Mitteilung erprobte F o t t i t s c h (62), und bald darauf auch A m a a k i (3), das Progesteron erstmals bei echten Mastopathien. Ihr Urteil war trotz einiger Zurückhaltung durchaus optimistisch.

Unter den synthetischen Gestagenen sind besonders die Eigenschaften der Nortestosteronverbindungen aus einer Reihe klinischer

Tests gut bekannt. C u n n i n g h a m und L a n g (45) behandelten in einer Doppelblindstudie 44 Mastopathieträgerinnen mit Äthinylnortestosteron bzw. Progesteronazetat. Beide Medikamente wurden in einer täglichen Dosis von 10 mg jeweils vom 18. - 25. Zyklustag über einen Zeitraum von 12 - 18 Monaten verabreicht. Zusätzlich gaben sie 40 mg Vitamin B-Komplex pro Tag. Das Ergebnis war im Falle des Primolut-N mit objektiven und subjektiven Remissionen in ca. 90 % sehr positiv, wogegen mit Progesteronazetat nur gelegentliche Besserungen erzielt werden konnten.

Dem Äthinylnortestosteron werden östrogene Begleiteffekte zugesprochen, die womöglich im Verlauf seines Abbaues im Organismus durch teilweise Umwandlung in Östrogene zustandekommen. Das Äthinylnortestosteronazetat, das die zehnfache Gestagenwirksamkeit besitzt, dürfte daher für die Mastopathiebehandlung noch besser geeignet sein. Tatsächlich wies A r g ü e l l e s (8) in einer Untersuchung nach, daß die einzelnen Östrogenfraktionen im 24-Stunden-Urin nach Applikation von Primolut-Nor einen signifikanten Abfall aufwiesen. Im Durchschnitt sank der Anteil an Östron um 44,7 %, an Östradiol um 41 % und an Östriol um 26,7 %, während die Pregnandiolausscheidung nur unwesentlich schwankte. Der Zustand seiner mastopathischen Patientinnen besserte sich im Verlauf der Therapie erheblich. K a i s e r (104) ist der Auffassung, daß für die Mastopathiebehandlung dieselben hormonalen Maßnahmen Gültigkeit haben, wie für die Therapie der Blutungsstörungen bei Myomatosis uteri. Er empfiehlt daher in leichten Fällen die Gabe von täglich 5 - 10 mg Primolut-Nor vom 16. - 25. Zyklustag. In schwereren Fällen werden täglich 10 mg vom 6. - 25. Tag eingenommen, wobei später immer eine Rezidivprophylaxe angeschlossen werden sollte. Anstelle von Primolut-Nor ist auch die Anwendung von Orgametril oder Gestafortin in geeigneter Dosierung erlaubt. - Erweist sich die zyklische Behandlung als nicht ausreichend, so kann nach F e r i n (60) der Versuch gemacht werden, hartnäckig therapieresistente Fälle durch eine

mehrmonatige Dauerverabreichung von täglich 5 mg Orgametril doch noch günstig zu beeinflussen.

L e v r i e r (132) berichtet in einer Studie über gute Erfahrungen mit dem Kombinationspräparat Metrulen (Äthinodioldiazetat + Mestranol). Er verordnete 2 Tabletten täglich vom 14. - 25. Zyklustag.

Auch die routinemäßige Verschreibung der sogenannten Ovulationshemmer hat sich bei der Behandlung des Leidens bisher bestens bewährt (60, 102). Dabei sollte den Präparaten mit relativ hohem Gestagenanteil (Anovlar, Aconcen) der Vorzug gegeben werden. Die tägliche Dosis von einer Tablette vom 5. - 25. Tag ist meistens ausreichend.

C a g l i e r o (33) unternahm bei 14 Patientinnen den Versuch einer vier- bis sechsmonatigen Dauerbehandlung mit Enovid. In 5 Fällen konnte er die Beschwerden völlig, in 7 Fällen teilweise beheben. Dies entspricht einer subjektiven Besserungsquote von 85 %, obgleich zystische Bezirke völlig unverändert blieben.

Trotz spärlicher Mitteilungen und kleiner Patientenzahlen im Schrifttum kann man sich zusammenfassend des Eindrucks nicht erwehren, daß neuerdings Gestagene auf Grund des positiven Echos in der Weltliteratur auch bei der Mastopathie bevorzugt angewendet werden.

3. DISKUSSION DER ERGEBNISSE, LITERATURKRITIK UND INDIKATIONEN

Die Erörterung ätiologischer Fragen zu Anfang dieses Kapitels hat eindringlich gezeigt, in welchem Ausmaß in der Geschichte der Mastopathiebehandlung das therapeutische Vorgehen vom Wechselspiel der Theorien über die hormonale Genese der Erkrankung bestimmt wurde. Daß Mißgriffe im Verlauf der Entwicklung unvermeidlich waren, wird am Beispiel der Östrogene sichtbar. Heute steht in großen Zügen fest, daß ein relativer Hyperöstrinismus mittelbar oder unmittelbar der entscheidende pathogenetische Faktor für die Tumorentstehung ist. Da jedoch das Wesen der ursächlich zugrundeliegenden endokrinen Dysfunktion bisher nicht exakt identifiziert werden konnte, soll nicht geleugnet werden, daß der letzte Beweis für die Richtigkeit dieser Vorstellung noch aussteht.

Überblickt man die zum Thema Mastopathiebehandlung publizierten Arbeiten in ihrer Gesamtheit, so fällt auf, daß die hormonale Therapie im Prinzip derjenigen der Myomatosis uteri gleicht. Dies ist wegen der Ähnlichkeit der vermuteten innersekretorischen Störung - und damit auch der zu ergreifenden Gegenmaßnahmen - nicht verwunderlich. Hier wie dort werden Androgene eingesetzt, um die relative Überfunktion der Östrogene zu hemmen, während die Gestagene mehr am Ort des krankhaften Geschehens antiproliferativ wirksam werden sollen.

Die Androgentherapie ist die ältere Methode und wird den vielen Literaturbeiträgen zufolge auch heute noch weltweit mit Erfolg angewendet. Sie gewährleistet auch bei vorsichtiger Dosierung unterhalb der Virilisierungsgrenze noch hohe Remissionsquoten. Es sollte daran gedacht werden, daß die lokale Applikation in geeigneten Fällen oft die effektivste ist.

Die mit Gestagenen oder Östrogen-Gestagen-Kombinationen erzielten Resultate stehen denen der Androgenbehandlung in nichts nach, wenngleich noch relativ wenige Erfahrungsberichte vorliegen. Sie haben den nicht zu unterschätzenden Vorteil, daß sie gefahrloser und gefühlvoller dosiert werden können. Je nach Krankheits-

stadium bzw. Grad der Therapieresistenz empfiehlt sich ein stufenweiser Einsatz von der praemenstruellen Verordnung über die Medikation im gesamten Zyklusintervall bis hin zur Dauerverabreichung über mehrere Monate.

Insgesamt gesehen scheint die Gestagentherapie die aussichtsreichere Form der Mastopathiebehandlung zu sein, obwohl sich noch kein so offenkundiger Wechsel angebahnt hat, wie bei den bisher besprochenen tumorösen Erkrankungen.

Der Versuch einer gemeinsamen Auswertung aller Heilungsergebnisse in Form einer Summenrubrik scheitert zum wiederholten Male an den bekannten Schwierigkeiten und kleinen Patientenzahlen. Jedoch ist bei der allgemeinen Betrachtung der verschiedenen Fallberichte eine kritische Stellungnahme am Platze.

Erfahrungsgemäß gibt es bei labilen Patientinnen mehr oder minder schwere subjektive Schmerzzustände ohne eindeutig tastbaren Befund, die sich nur schwer von der im Rahmen des praemenstruellen Syndroms häufig vorkommenden Mastodynie abgrenzen lassen. Es wäre möglich, daß in den hormonbehandelten Patientenkollektiven verschiedener Mitteilner vereinzelt solche Fälle enthalten sind. Wird nun eine Schmerzeseitigung nach Hormonzufuhr erzielt, so muß sich der objektive Beobachter die Frage stellen, ob nicht vielleicht auch psychische Alterationen bei der Heilung der Patientin eine Rolle gespielt haben. - Weiterhin ist es bekanntlich durch Palpation allein meist schwierig zu entscheiden, ob Zysten oder echte Knoten bei der Befunderhebung vorherrschend sind. In solchen Fällen darf eine Tumorverkleinerung ebenfalls nicht vorbehaltlos als Erfolg der Hormonmedikation gewertet werden, da auch Spontanregressionen von Zysten durch Resorption des Inhaltes bzw. Entleerung des Sekretes durch die Milchgänge nach außen denkbar wären.

Die angedeuteten Möglichkeiten kommen zwar als Fehlerquellen in Betracht, sind aber sicherlich nicht in der Lage, grundsätzliche Zweifel an der therapeutischen Heilwirkung der Hormone aufkommen zu lassen. Hyperämische Brustdrüsenschwellungen schei-

nen in jedem Fall rückbildungsfähig zu sein, während Zystenbildungen und Adenomatose nach Auskunft vieler Untersucher hormonal nicht beeinflussbar sind. Jedoch muß bei fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung auch die Linderung subjektiver Beschwerden, die Verbesserung der Prognose durch Verhinderung einer schnellen Progredienz des Leidens, sowie die prophylaktische Verhütung einer potentiell drohenden Karzinomentwicklung als Erfolg gewertet werden.

Es gibt kein verlässliches klinisches Zeichen, das die Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Brustdrüsenveränderungen erlaubt. Auch das Vorhandensein einer blutigen Sekretion ist nicht für ein Mammakarzinom beweisend. Es muß daher in jedem Falle einer Knotenbildung in der Brust ein maligner Prozess differentialdiagnostisch durch Probeexcision ausgeschlossen werden. Bei diffusen mastopathischen Veränderungen wird man sich zum Zweck der histologischen Kontrolle mit einer einfachen Gewebsentnahme begnügen. Jedoch ist es bei umschriebenen Einzeltumoren zweckmäßig, gleich den ganzen Tumor in toto mit zu entfernen.

In der Vergangenheit wurden neben der hormonalen medikamentösen Therapie eine Reihe anderer konservativer Maßnahmen propagiert. Dazu zählen die Diathermiebehandlung mit der KLAPPschen Saugglocke, UV-Licht und Kurzwellenbestrahlung, Fangopackungen, Moorbäder, sowie eine mehrfach erfolgreich angewendete unspezifische Reizkörpertherapie. Die Wirksamkeit dieser Methoden ist umstritten und soll hier nicht weiter diskutiert werden.

Läßt man den Schweregrad der Erkrankung als therapeutisches Kriterium einmal außer acht, so könnte für die Standardbehandlung der Mastopathie folgender Grundsatz als Richtlinie gelten. Bei jungen Frauen liegt das Hauptgewicht auf der hormonalen Therapie, eventuell kombiniert mit der Punktion großer Zysten, bzw. unterstützt von einer der oben genannten Zusatzmaßnahmen. Bei älteren Patientinnen steht das operative Vorgehen im Vordergrund, bzw. als letztes Mittel in schwersten Fällen die Ablatio oder Röntgenbestrahlung der erkrankten Brust.

Vorausgesetzt man läßt die Gefahr der Verschleppung eines in der Entwicklung befindlichen Krebsgeschehens niemals aus den Augen und sichert sich diesbezüglich histologisch ab, so können auf Grund der überzeugenden Therapieerfolge Androgene und Gestagene bei wohldosierter Verordnung unbedenklich empfohlen werden.

III. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit enthält eine detaillierte Beschreibung und Analyse der vielfältigen hormonalen Therapiemöglichkeiten gutartiger weiblicher Genitaltumoren. Aus der Fülle einschlägiger Literaturmitteilungen fanden kasuistische Beiträge besondere Beachtung. Über Fragen der Dosierung und Medikamentenauswahl sollen unter anderem die in den Text der Tumorkapitel eingefügten Tabellen informieren. Daneben wurden die publizierten Behandlungsergebnisse summarisch ausgewertet und die erzielten Remissionsquoten vergleichbarer Fälle errechnet. Für die einzelnen Hormongruppen lassen sich hinsichtlich ihrer Eignung und rationellen Anwendbarkeit zusammenfassend folgende Aussagen machen:

ad: Endometriose

- a) Bei einer Serie von 75 mit Methyltestosteron behandelten Patientinnen lag die Quote völliger bzw. teilweiser Remissionen bei 78,7 %. Dysmenorrhöen wurden in ca. 90 %, Dyspareunia in ca. 87 % und Brustschmerzen in nahezu 100 % beseitigt. Wegen der oft unvermeidlichen Virilisierung gilt die Androtherapie heute als überholt.
- b) Die Stilbestrol-Verabreichung nach dem Dosierungsschema von KARNAKY führte bei 310 Fällen in 81 % zu einer symptomatischen bzw. subjektiven Besserung des Zustandsbildes. Die infolge der kontinuierlich gesteigerten Östrogenzufuhr auftretenden Nebenwirkungen und sonstigen potentiellen Gefahren sind so gravierend, daß auf diese Behandlungsmethode besser völlig

verzichtet werden sollte.

- c) Nach Einleitung einer Pseudogravidität nach KISTNER kam es mit Enovid bei 323 Fällen in 91 %, mit Anovlar bei 20 Fällen in 95 %, mit anderen Kombinationspräparaten in 82 - 100 % zu einer zufriedenstellenden Remission. Die Rezidivhäufigkeit betrug ca. 30 %. Trotz günstiger Ergebnisse ist diese Therapieform wegen der Vielzahl schwangerschaftsähnlicher Begleiterscheinungen nur bedingt zu empfehlen.
- d) Die zyklische Einnahme sogenannter Ovulationshemmer linder-te bei 147 Frauen in 91 % die Endometriosebeschwerden. Die Rezidivhäufigkeit war etwa doppelt so hoch wie bei der Lang-zeitbehandlung, was einen weniger ausgeprägten therapeuti-schen Effekt vermuten läßt. Dennoch sprechen finanzielle und psychologische Vorteile bei nur geringfügigen Nebenwirkungen für eine routinemäßige Verordnung in leichten Fällen.
- e) Bei einem Versuch, 71 Endometriosepatientinnen aus Gründen der Kostenersparnis durch zyklische Gabe von Primolut-N ohne Östrogenzusatz zu behandeln, war das Ergebnis in 86 % ein symptomatischer Erfolg.
- f) Die Dauerzufuhr synthetischer Gestagene induziert am intrau-terinen und ektopischen Endometrium eine reversible Atrophie. Die "hypoöstrogene Amenorrhoe nach FERIN" kommt damit den an eine konservative Endometriosetherapie gestellten Idealfor-derungen am nächsten. Die Besserungsquoten lagen mit Primo-lut-Nor in 14 Fällen bei 85 %, mit Orgametril in 90 Fällen bei 90 %. Die Therapie ist hinsichtlich ihrer Resultate an-deren Methoden zumindest gleichwertig und besticht besonders durch die relativ unbedeutenden Begleitwirkungen sowie durch die Vorzüge einer niedrig dosierten, kontinuierlichen, bil-ligen und problemlosen Medikation.

ad: Myoma uteri

- a) Die kontrasexuelle Therapie wurde 78 mal mit Methyltestoste-ron und 9 mal mit Testosteronpropionat durchgeführt. Bei

einer Besserungsquote von 78 % bzw. 89 % erwies sich eine Dosierung proportional der Myomgröße als zweckmäßig. Wegen der Virilisierungsgefahr wird heute nur noch in besonders gelagerten Fällen auf Androgene zurückgegriffen.

- b) Die Verordnung von Gestagenen wie Primolut-Nor, Orgametril oder Gestafortin hat sich bei fast allen mit Myom vergesellschafteten Blutungsstörungen und Zyklusanomalien bestens bewährt. In 92 Fällen war die Therapie 75 mal erfolgreich. Je nach Art und Schweregrad des Zustandsbildes empfiehlt sich ein individuell dosiertes bzw. schrittweises Vorgehen im Sinne einer entweder prämenstruellen oder intermenstruellen oder kontinuierlichen Verabreichung. Bei geringgradigen Beschwerden ist oft die zyklische Einnahme eines Ovulationshemmers ausreichend. Das Gestagenpräparat Medrogestone scheint eine myomspezifische Wirkungskomponente zu besitzen.

ad: Mastopathie

- a) Die früher häufig eingesetzten Östrogene sind nach heutiger Auffassung für die Mastopathiebehandlung ungeeignet.
- b) Mit androgenen Substanzen lassen sich bei Frühstadien der Erkrankung auch in relativ niedriger Dosierung gute Resultate erzielen. Testosteronpropionat beseitigte bei 119 Frauen in 77,3 % die Schmerzen. Im Verlauf der Erprobung neuerer synthetischer Steroide mit Androgencharakter wurden auch Tumorrückbildungen in 45 - 100 % der Fälle beobachtet. Bei isoliert-knotigen Befunden kann die intramammäre Applikation wirksamer sein, als die üblichen Verabreichungsformen.
- c) Die Erfahrungen mit der Anwendung von Gestagenen und Ovulationshemmern sind zwar spärlich, jedoch nimmt die Zahl ihrer Befürworter zu. Die zyklische Gabe von Primolut-Nor führte bei 44 Patientinnen in 90 %, die Verabreichung von Enovid bei 14 Patientinnen in 85 % zu einer Besserung. Wegen der Ähnlichkeit der zugrundeliegenden endokrinen Dysfunktion soll wie bei der Myomatosis uteri Rhythmus und Dauer der Dosierung dem individuellen Befund angepaßt werden.

Es sei mir an dieser Stelle erlaubt, Herrn Professor Dr. R. KAISER für die Überlassung des Themas und die freundliche Förderung der Arbeit meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Daneben bin ich Frl. E. GOETZ, der Leiterin der Institutsbücherei, sehr verbunden, die mich in vielen Fragen der Literaturbeschaffung mit nützlichen Ratschlägen hilfreich unterstützte.

IV. Literaturverzeichnis

- (1) ABARBANEL, A.R.: Amer. J. Obstet. Gynec. 38 (1939), 1043
- (2) ALBRECHT, H.: Pathologische Anatomie und Genese der Uterus-myome. In: Biologie und Pathologie des Weibes. Bd. IV., S.193 - 262, hrsg. von HALBAN, J., L. SEITZ. Urban & Schwarzenberg, Wien und Berlin 1928
- (3) AMAAKI, T.: Jap. J. Surg. Soc. 56 (1955), 1034 (jap.)
- (4) AMAAKI, T.: Demeron Bunken Shu (Mochida Pharm. Co.), 5, (1965) (jap.)
- (5) AMREICH, A.: Wien. med. Wschr. 97 (1944), 97
- (6) ANDREWS, M.C., W.C. ANDREWS, A.F. STRAUSS: Amer. J. Obstet. Gynec. 78 (1959), 776
- (7) ANDREWS, M.C.; Clin. Obstet. Gynec. 3 (1960), 492
- (8) ARGÜELLES, A.E., J.B. SALABER, O.R. de D'ALTO, C.M. SABORIDA, G. ROSSI: Obstet. Gynec. lat. amer. 20 (1962), 15
- (9) ARTNER, J., A. KRATOCHWIL: Arch. Gynäk. 192 (1960), 321
- (10) ASTWOOD, E.B., CH.F. GESCHICKTER: Arch. Surg. 36 (1938), 672
- (11) ATKINS, H.J.B.: Lancet 1940, II
- (12) AUDIT: Echos de la Médecine 36 (1938)
- (13) BACIGALUPO, G., K. SCHUBERT: Klin. Wschr. 38 (1960), 804
- (14) BACIGALUPO, G.: Mkurse ärztl. Fortbild. 11 (1961), 168
- (15) BALINA, P.A.: Oriculación med. 497 (1962), 96
- (16) BAUER, H.: Medizinische 10 (1959), 442
- (17) BAUER, K.H.: Das Krebsproblem. Springer, Berlin 1963
- (18) BAUMGARTNER / STAMM: Bibl. Gyn., Fasc. 39 (1966), 60
- (19) BAYER, R.: Zbl. Gynäk. 86 (1964), 537

- (20) BEECHAM, C.T.: J. Amer. med. Ass. 163 (1957), 678
- (21) BENDER, C. R. Soc. franc. Gynéc. 7 (1937)
- (22) BENJAMIN, F.: S. Afr. med. J. 33 (1960), 765
- (23) BERARD, M.: Lyon chir. 31 (1934)
- (24) BIANCHI, A.E.: An. Inst. Modelo Clin. med. 18 (1938)
- (25) BICKERS, W.: Sth. med. J. 42 (1949), 229
- (26) BIRMINAC, P.: Zbl. Gynäk. 82 (1960), 1310
- (27) BLEIER, W.: Geburtsh. und Frauenheilk. 17 (1957), 463
- (28) BOLCK, F.: Arch. Gynäk. 195 (1961), 166
- (29) BOSCHMANN, H.W.: Geburtsh. u. Frauenheilk. 22 (1962), 690
- (30) BREWER, J.I., H.O. JONES: Amer. J. Obstet. Gynec. 41 (1941),
733
- (31) BREWER, J.I., F.M. MAHER: Amer. J. Obstet. Gynec. 68 (1954),
549
- (32) BUTTENBERG, D.: Gelbkörper Hormontherapie. Blaschker, Berlin 1966
- (33) CAGLIERO, L.: C.R. franc. Gynéc. 36 (1966), 311
- (34) CAMINITI, S.: Arch. ital. Chir. 56 (1939)
- (35) CARTER, B.: J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 69 (1962), 783
- (36) CASPER, D.J.: Obstet. and Gynec. 24 (1964), 111
- (37) CHALMERS, J.A.: J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 69 (1962),
801
- (38) CHALMERS, J.A.: Proc. roy. Soc. Med. 61 (1968), 360
- (39) CHARTIER, M., P. CORDIER, C. CORNU: Gynéc. Prat. 17 (1966),
259
- (40) CLYMAN, M.J.: Fertil. Steril. 14 (1963), 352
- (41) COCCI, G.: Atti e Mem. Soc. comb. Chir. 5 (1937)
- (42) COOKE, W.R.: Amer. J. Obstet. Gynec. 71 (1956), 569
- (43) COPELAND, M.M.: Arch. Surg. 55 (1947)

- (44) COTTE, G., G. PALLOT, M. BERARD: Lyon chir. 31 (1934)
- (45) CUNINGHAM, K., W. LANG: Med. J. Aust. 49 (1962), 341
- (46) DAHL-IVERSEN, E.: Nord. med. Tidskr. (1935), 745 u. 785
- (47) DAHL-IVERSEN, E.: Lancet (1936), II, 1294
- (48) DAHL-IVERSEN, E., E. u. U. STARUP: Lyon chir. 35 (1938)
- (49) DAHL-IVERSEN, E.: J. Intern. de Chir. 1940
- (50) DAPUNT, O.: Zbl. Gynäk. 87 (1965), 896
- (51) DEGRELL, I.: Zbl. Chir. 84 (1959), 665
- (52) DESMAREST, CAPITAIN: La Presse méd. 11 (1938), 185
- (53) DITO, W.R., J.G. BATSAKIS: Obstet. and Gynec 18 (1961), 1
- (54) DÖRING, G.K.: Arch. Gynäk. 184 (1953), 51
- (55) DONTENWILL, W.: Z. Krebsforschung 60 (1955), 476
- (56) DOUGLASS, C.F., J.C. WEED: Obstet. and Gynec. 13 (1959), 744
- (57) ELERT, R.: Gynéc. Prat. 3 (1952), 139
- (58) EVELBAUER, K., Münchn. med. Wschr. 4 (1939), 128
- (59) FERIN, J.: Acta endocr. 39 (1962), 47
- (60) FERIN, J.: Intern. J. Fert. 9 (1964), 29
- (61) FINK, P.: Inaug. Diss., München 1961
- (62) FOTITSCH, J.: Gynéc. et Obstét. 49 (1950), 96
- (63) FRANKEN, H.: Münch. med. Wschr. 99 (1957), 1765
- (64) GEIST, S.H., U.J. SALMON: J. Amer. Med. Ass. 117 (1941),
2207
- (65) GESCHICKTER, CH.F.: Bull. Hopkins Hosp. 54 (1934)
- (66) GESCHICKTER, CH.F., M.M. COPELAND: Diseases of the breast.
Philadelphia, London, Montreal 1948
- (67) GLATTHAAR, E.: Praxis 50 (1961), 304
- (68) GOLDZIEHER, J.W., M. MAQUEO, L. RICAUD, J.A. AQUILAR, E.
CANALES: Amer. J. Obstet. Gynec. 96 (1966), 1078

- (69) GOODMAN, A.L.: J. clin. Endocr. 6 (1946), 402
- (70) GOODMAN, B.A.: Arch. Surg. 38 (1939), 917
- (71) GRANT, A.: Med. J. Aust. 48 (1961), 936
- (72) GRAULICH; Brux. méd. 19 (1939)
- (73) GRAY, L.A., M.L. BARNES: Amer. J. Obstet. Gynec. 66 (1953)
448
- (74) GREENBLATT, R.B.: J. clin. Endocr. 13 (1953), 828
- (75) GREGOIRE, L., J. FONTAINE, A. NICOLAS: Bull. Soc. roy.
belge Gynéc. Obstét. (1963), 153
- (76) GUNNING, J.E., D. MAYER: Fertil. Steril. 18 (1967), 759
- (77) HAAGENSEN, C.D.: Diseases of the breast. U. B. Saunders
Co., Philadelphia 1956
- (78) HALLER, J.: Ovulationshemmung durch Hormone. 2. Aufl. Thie-
me, Stuttgart 1968
- (79) HALLER, J.: Geburtsh. u. Frauenheilk. 28 (1968), 683
- (80) HASKINS, A., R.B. WOOLF: Obstet. and Gynec. 5 (1955), 113
- (81) HAUSER, G.A.: Dtsch. med. J. 18 (1967), 464
- (82) HELPAP, B.: Geburtsh. u. Frauenheilk. 23 (1963), 539
- (83) HEYNEMANN, T.: Klinik und Behandlung der Uterusmyome. In:
Biologie und Pathologie des Weibes. Bd. IV., hrsg.
von SEITZ-AMREICH, 1955
- (84) HIRST, J.C.: Amer. J. Obstet. Gynec. 46 (1943), 97
- (85) HIRST, J.C.: Amer. J. Obstet. Gynec. 53 (1947), 483
- (86) HOFFMANN, F.: Geburtsh. u. Frauenheilk. 8 (1948), 806
- (87) HOFFMANN, F.: Die Sexualhormone in der Gynäkologie. 3.
Aufl. J.A. Barth, Leipzig 1955
- (88) HOWKINS, J.: Practitioner 185 (1960), 265
- (89) HURXTHAL, L.M.: New England J. Med. 247 (1952), 339

- (90). HUSSLEIN, H.: In: Klinische Fortschritte "Gynäkologie",
hrsg. von ANTOINE, T., Urban & Schwarzenberg, Wien 1954
- (91) HUSSLEIN, H.: Arch. Gynäk. 207 (1969), 265
- (92) HVIDT, V.: Dan. med. Bull. 9 (1962), 152
- (93) IZUO, M.: Demeron Bunken Shu (Moshida Pharm. Co.) 7 (1965)
(jap.)
- (94) IZUO, M., M. FUJIMORI: Endocr. jap. 14 (1967), 27 (jap.)
- (95) JACOBI, H.: Med. Klin. 62 (1967), 640
- (96) JORES, A., H. NOWAKOWSKI: Praktische Endokrinologie und
Hormontherapie nicht-endokriner Erkrankungen.
2. Aufl. v. Thieme, Stuttgart 1964
- (97) KAISER, R., P. FINK: Med. Klin. 56 (1961), 429
- (98) KAISER, R.: Münch. med. Wschr. 103 (1961), 1249
- (99) KAISER, R.: Round Table Konferenz über neue Gestagene.
III. Weltkongress für Gynäk. u. Geburtsh. Wien 1961
Berichte, Bd. III.
- (100) KAISER, R.: Arch. Gynäk. 195 (1961), 247
- (101) KAISER, R.: Fortschr. d. Med. 20 (1963), 781
- (102) KAISER, R.: Arch. Gynäk. 202 (1965), 160
- (103) KAISER, R.: Hormonale Behandlung von Zyklusstörungen.
3. Aufl. Thieme, Stuttgart 1967
- (104) KAISER, R.: Zeitschr. f. Allgemeinmed. 7 (1969), 301
- (105) KAPLAN, A.A.: Gastroenterology 31 (1956), 384
- (106) KARNAKY, K.J.: Sth. Med. J. (1948), 1109
- (107) KARNAKY, K.J.: J. Amer. Med. Ass. 157 (1955), 267
- (108) KARNAKY, K.J.: Gen. Pract. Clin. (1962), 6
- (109) KASTRUP, H.: Zbl. Chir. 75 (1950), 56
- (110) KENNEDY, B.J.: Surg. Gynec. Obstet. 127 (1968), 103

- (111) KIRCHHOFF, H., J. HALLER: Med. Klin. 59 (1964), 681
- (112) KISTNER, R.W.: Amer. J. Obstet. Gynec. 75 (1958), 264
- (113) KISTNER, R.W.: Fertil. and Steril. 10 (1959), 539
- (114) KISTNER, R.W.: Clin. Pharmacol. Ther. 1 (1960), 525
- (115) KISTNER, R.W.: Fertil. and Steril. 16 (1965), 61
- (116) KISTNER, R.W.: Clin. Obstet. Gynec. 9 (1966), 271
- (117) KÖNIG, P.A.: Med. Welt (1964), 451
- (118) KONJETZNY, G.E.: Pathologie, Klinik und Behandlung der Mastopathie. F. Enke, Stuttgart 1942
- (119) KONJETZNY, G.E.: Schweiz. Med. Wschr. 73 (1943), 337
- (120) KONJETZNY, G.E.: Mastopathie und Milchdrüsenkrebs. F. Enke, Stuttgart 1954
- (121) KOPERA, H., F.J. HUIX: Therapie d. Gegenwart 102 (1963), 181
- (122) KORTE, W.: Ärztl. Mitt. 60 (1963), 883
- (123) KORTE, W., K.J. BECK: Arch. Gynäk. 207 (1969), 271
- (124) KOURIDES, I.A., R.W. KISTNER: Obstet. and Gynec. 31 (1968), 821
- (125) KUPPERMAN, H.S.: Family Physician 3 (1962), 42
- (126) LAURITZEN, CH.: Z. Therapie 2 (1964), 65
- (127) LAX, H.: Zbl. Gynäk. 83 (1961), 524
- (128) LAZARINI, L.: Arch. ital. chir. 17 (1927)
- (129) LEBHERZ, T.B., C.D. FOBES: Amer. J. Obstet. Gynec. 81 (1961), 102
- (130) LERIC: Thèse de Bordeaux (1937)
- (131) LERICHE, R.: Lyon chir. 30 (1933)
- (132) LEVRIER, M.: C.R. Soc. franc. Gynéc. 36 (1966), 303
- (133) LEWIS, D., F. GESCHICKTER: Amer. J. Surg. 24 (1934), 280

- (134) LEWIS, D., C.F. GESCHICKTER: J. Amer. med. Ass. 109
(1937), 1894
- (135) LIPSCHÜTZ, A., R. MURILLO, L. VARGAS jr.: Lancet (1939)
II, 420
- (136) LIPSCHÜTZ, A., R. IGLESIAS, L. VARGAS jr.: Proc. Soc.
exp. Biol. (N.J.) 45 (1940), 788
- (137) LIPSCHÜTZ, A., F. RODRIGUEZ, L. VARGAS jr.: Endocrinology 28 (1941), 664
- (138) LIPSCHÜTZ, A.: Steroid hormones and tumors. Williams &
Wilkins, Baltimore 1950
- (139) LOESER, A.A.: Lancet (1938), I, 373
- (140) LOESER, A.A.: Brit. med. J. 4133 (1940), 479
- (141) LORINCZ, A.B.: Abdom. Surg. 9 (1967), 237
- (142) MACKENZIE, L.L.: Amer. J. Obstet. Gynec. 71 (1956), 569
- (143) MARTIUS, H. et al.: Lehrbuch der Gynäkologie. 9. Auflage,
Thieme, Stuttgart 1968
- (144) MARTZ, G.: Die hormonale Therapie maligner Tumoren. Heidelberg
Taschenbücher Bd. 41, Springer, Berlin 1968
- (145) MASUDA, K.: Shinryo 8 (1955), 55 (jap.)
- (146) MASUDA, K.: Sogo Rinsho 14 (1965), 684 (jap.)
- (147) MAXWELL, R. et al.: In: Progestagen Therapy, Kap. 7, hrsg.
von THOMAS, CH.C., Springfield 1965, S. 65
- (148) MEESE, D.L.F.: Inaug. Diss., München 1958
- (149) MEIGS, J.V.: Surg. Gynec. Obstet. 89 (1949), 317
- (150) MEIGS, J.V.: Obstet. and Gynec. 2 (1953), 46
- (151) MIGLIAVACCA, A.: Ann. obstet. (1938)
- (152) MILLS, W.G.: J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 69 (1962),
795

- (153) MIXSON, W.T., D.O. HAMMOND: Amer. J. Obstet. Gynec. 82
(1961), 754
- (154) MOORE, G.F., C.A. WATTENBERG, D.K. ROSE: J. Amer. Med.
Ass. 127 (1945), 60
- (155) MOSZKOWICZ, L.: Arch. klin. Chir. 144 (1927), H. 1
- (156) MÜLLER, W.: Z. Ärztl. Fortbild. (Jena), 61 (1967), 1177
- (157) MÜLLER, P.: Strasbourg méd., N.S. 18 (1907), 777
- (158) NEVINNY-STICKEL, J.: Geburtsh. und Frauenheilk. 22 (1962),
689
- (159) NEWMAN, H.F.: Amer. J. Obstet. Gynec. 68 (1954), 1489
- (160) NOVAK, E.: Amer. J. Obstet. Gynec. 53 (1947), 483
- (161) NOVAK, E.: Amer. J. Obstet. Gynec. 71 (1956), 575
- (162) OBER, K.G., L. MÜLLING, M. WEBER: Dtsch. med. J. 9 (1958),
489
- (163) OFFERGELD, H.: Ärztl. Praxis 11, (1959), 1399
- (164) PEETERS, F., R. OEYEN: Fortschr. d. Geburtsh. und Gynäk.,
Vol. 21, Fasc. 32 (1965), 221
- (165) PEETERS, F., R. OEYEN, M. van ROY: Fortsch. d. Geburtsh.
und Gynäk. 32 (1965), 141
- (166) PHILIPP, E.: Med. Klin. 52 (1957), 39
- (167) POULHES, J., J.P. BRUCARD: C. R. Soc. franc. Gynéc. 36
(1966), 297
- (168) PRESTON, S.N., H.B. CAMPBELL: Obstet. and Gynec. 2 (1953),
152
- (169) PSCHYREMBEL, W.: In: Praktische Gynäkologie, IV. Aufl.,
hrsg. von De GRUYTER, W. & Co., Berlin 1968
- (170) PUCK, A., B. POLENZ: Geburtsh. u. Frauenheilk. 23 (1963),
809
- (171) REIFFERSCHIED, W.: Zbl. Gynäk. 65 (1941), 420
- (172) REIFFERSCHIED, W.: Dtsch. med. Wschr. 68 (1942), 687

- (173) RICHTER, K.: Geburts. u. Frauenheilk. 24 (1964), 737
- (174) RICHTER, K.: Münchn. Med. Wschr. 19 (1968), 1194
- (175) RICHTER, K.: Wien. Klin. Wschr. 80 (1968), 432
- (176) RINESI, R., E.J. RONCORONI: Bol. Soc. Cir. Rosario 5 (1938), 207
- (177) RIVA, H.L., J.H. WILSON, D.M. KAWASAKI: Amer. J. Obstet. Gynec. 82 (1961), 109
- (178) RIVA, H.L., D.M. KAWASAKI, A.J. MESSINGER: Obstet. and Gynec. 19 (1962), 111
- (179) RODDICK jr., G. CONKEY, E.J. JAKOBS: Amer. J. Obstet. Gynec. 79 (1960), 1173
- (180) SAITO, S.: Clin. Endocrinol. 9 (1961), 268 (jap.)
- (181) SAUTER, H.: Arch. Gynäk. 195 (1961), 201
- (182) SCHMITZ, H.E., J.T. TOWNE: Amer. J. Obstet. Gynec. 55 (1948), 583
- (183) SCHUBERT, K.: Dtsch. Gesundh.-Wes. 17 (1962), 187
- (184) SCHULTZE-JENA, B. S.: Neue med. Welt (1950), 854
- (185) SCHWAIGER, M., CH. HERFARTH: Erkrankungen der Brustdrüse. In: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Bd. 7, hrsg. von SCHWALM, H., DÖDERLEIN, G., Urban & Schwarzenberg 1967, S. 559
- (186) SCOTT, R.B.: Amer. J. Obstet. Gynec. 71 (1956), 572
- (187) SCOTT, R.B., L.R. WHARTON: Amer. J. Obstet. Gynec. 78 (1959), 1020
- (188) SCOTT, R.B., L.B. WHARTON: Amer. J. Obstet. Gynec. 84 (1962), 867
- (189) SEITCHIK, J.: Amer. J. Obstet. Gynec. 81 (1961), 183
- (190) SEMB, C.: Norsk. Mag. Laegevidensk. 99 (1938)
- (191) SIMMONS, F.A.: Ber. Ges. Gynäk. Geburtsh. 53 (1955), 164

- (192) SNAITH, L.: Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 69 (1962), 799
- (193) SNAITH, L.: Proc. Roy. Soc. Med. 61 (1968), 358
- (194) SOIVA, K., C. CASTREN: Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 52 (1963), 376
- (195) SOOST, H.-J., W. WIEMER: Medizinische 29/30 (1954), 1010
- (196) SØRENSEN, F.: Zbl. Chir. 55 (1940), 1936
- (197) SØRENSEN, F.: Acta path. scand. 15 (1938)
- (198) SØRENSEN, F.: Die fibromatosis mammae und ihre Behandlung. Aarhus 1941
- (199) SPENCE, A.W.: Lancet (1939), II, 820
- (200) STAHL, J.: Die Brustdrüsenerkrankungen. Leipzig 1954
- (201) SUCHOWSKY, G., K. JUNKMANN: Geburtsh. u. Frauenheilk. 20 (1960), 1019
- (202) TAILHEFER, A.: Paris méd. (1938), II, 189
- (203) TAYLOR, G.W.: New Engl. J. Med. (1936), 1276
- (204) THIESSEN, P.: Medizinische (1953), 1573
- (205) THIESSEN, P.: Zbl. Gynäk. 78 (1956), 1625
- (206) THOMAS, H.H.: Obstet. and Gynec. 15 (1960), 498
- (207) THOMASSEN, H., H.G. BERTHELTSEN: Dan. med. Bull. 13 (1966), 33
- (208) TIMONEN, S., C.-J. JOHANSSON: Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 57 (1968), 144
- (209) TOTH, F.: Z. Geburth. Gynäk. 161 (1963), 94
- (210) TURPAULT, M.: J. des Prat. (1937)
- (211) TURPAULT, M.: C. R. Soc. franc. Gynéc. 7 (1939), 76
- (212) UFER, J.: Hormontherapie in der Frauenheilkunde. 3. Aufl., W. de Gruyter & Co., Berlin 1966

- (213) UFER, J.: Die therapeutische Anwendung der Gestagene beim Menschen. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, hrsg. von EICHLER, O., A. FARAH, H. HERKEN, A. D. WELCH. Bd. XXII / Die Gestagene, Teil 1, hrsg. von JUNKMANN, K., Springer, Berlin 1968
- (214) ULFELDER, H.: New Engl. J. Med. 254 (1956), 12
- (215) UPTON, R.D.: Med. J. Austr. 2 (1962), 15
- (216) WANKE, R.: Zbl. Chir. 48 (1937), 2762
- (217) WANKE, R., H. PAULSEN: Klin. Wschr. 49 (1937), 1727
- (218) WANKE, R.: Dtsch. Z. Chir. 250 (1938), H. 2 u. 3
- (219) WANKE, R.: Ther. Gegenw. 80 (1939), 522
- (220) WENNER, R.: Geburts. u. Frauenheilk. 10 (1950), 261
- (221) WENNER, R.: Grundriß der gynäkologischen Endokrinologie. Basel 1952
- (222) WHITEHOUSE, B.: Surg. etc. 58 (1934), 278
- (223) WIL, I.: Münch. med. Wschr. 97 (1955), 884
- (224) WILLIAMS, B.F.P.: Amer. J. Obstet. Gynec. 83 (1962), 715
- (225) WILLIAMS, B.F.P.: Obstet. and Gynec. 30 (1967), 76
- (226) WILLIAMS, J.F., J.B. WILLIAMS, J.W. HARPER: Amer. J. Obstet. Gynec. 84 (1962), 1512
- (227) WILSON, L.: Endocrinology 27 (1940), 29
- (228) WITHERSPOON, J.T.: Endocrinology 17 (1933), 703
- (229) WITHERSPOON, J.T.: Surg. Gynec. Obstet. 56 (1933), 1026
- (230) WOLFE, S.A.: Obstet. and Gynec. 15 (1960), 612
- (231) WRIGHT, S.W.: J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 69 (1962), 804

LEBENS LAUF

Am 29. 9. 1936 wurde ich in München als viertes Kind des Zahnarztes Dr. Julius Marchner und der Zahnärztin Dr. Liesel Marchner geboren. Meine ersten Lebensjahre verbrachte ich in München. Während des Krieges besuchte ich Volksschulen in München und Wien.

Im Jahr 1947 trat ich in das Wittelsbacher Realgymnasium in München ein und legte dort am 18. 7. 1956 erfolgreich meine Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester desselben Jahres erfolgte meine Erstimmatrikulation an der Universität München. Ich studierte dort bis 1960 sieben Semester das Fach Zahnheilkunde.

Während der nächsten fünf Jahre war ich als freischaffender Orchesterleiter vorwiegend im Ausland tätig.

Seit dem 29. 10. 1965 bin ich Studierender der Humanmedizin an der Universität München. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 26. 7. 1967, das medizinische Staatsexamen am 23. 6. 1971.

